

PCT

ORGANISATION MONDIA
B₁

WO 9602525A1



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU

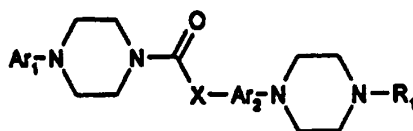
(51) Classification internationale des brevets 6 : C07D 295/20, 317/66, 295/18, A61K 31/495		A	(43) Date de publication internationale: 1er février 1996 (01.02.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00975		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 20 juillet 1995 (20.07.95)		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(30) Données relatives à la priorité: 94/08981 20 juillet 1994 (20.07.94) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). JORAND, Catherine [FR/FR]; 10, rue Camille-Rabaud, F-81100 Castres (FR). PAUWELS, Peter [BE/FR]; Le Moulin-d'en-Gras, F-81440 Lautrec (FR).			
(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			

(54) Title: NOVEL ARYL PIPERAZINE-DERIVED PIPERAZIDE DERIVATIVES, METHODS FOR THEIR PREPARATION, THEIR USE AS DRUGS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(54) Titre: NOUVELLES PIPERAZIDES DERIVEES D'ARYL PIPERAZINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION, LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES COMPRENANT

(57) Abstract

Novel 5HT receptor antagonists of general formula (I) in which Ar₁ and Ar₂ are an aromatic residue, X is O, NH, CH₂O or CH₂NH, R₁ is hydrogen, a linear or branched alkyl chain comprising 1-6 carbon atoms. The invention also concerns



(I)

the salts, hydrates, solvates and physiologically acceptable bioprecursors for their therapeutic use, their geometric and optic isomers and their mixtures in all proportions and in racemic form. Also disclosed are methods for the preparation of these novel antagonists, their use as drugs and pharmaceutical compositions comprising them.

(57) Abrégé

La présente invention concerne de nouveaux antagonistes des récepteurs 5HT, répondant à la formule générale (I) dans laquelle Ar₁ et Ar₂ représentent un résidu aromatique, X représente O, NH, CH₂O ou CH₂NH, R₁ représente un hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour leur usage thérapeutique, leurs isomères géométriques et optiques ainsi que leurs mélanges en toutes proportions et sous forme racémique. La présente invention concerne également leurs procédés de préparation, leur utilisation à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques les comprenant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**Nouvelles pipérazides dérivées d'aryl pipérazine,
leurs procédés de préparation, leur utilisation à titre de médicament et les
compositions pharmaceutiques les comprenant.**

La présente invention se rapporte à de nouvelles pipérazides dérivées d'aryl
5 pipérazine, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les
contenant et leur utilisation comme médicaments.

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un
neuromodulateur du système nerveux central impliquée dans de nombreux processus
physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du
10 système nerveux qu'au niveau des systèmes cardiovasculaires et gastrointestinaux. Au
niveau central, la sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la
locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations
endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la
sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes
15 nociceptives périphériques (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150, 3-15, 1994).

La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions
pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression,
agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs obsessionnels, schizophrénie,
tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer,
20 Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à
l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la migraine ou encore les céphalées
diverses (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral Reviews, 14, 35, 1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la
diversité des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses
25 divers modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44, 401, 1992 ; S. Langer,
N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlecvicz, "Serotonin receptor subtypes :
pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E.
Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7, 13-21 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin.
Psychiatry, 53, 36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6,
30 suppl. 4, 6-13, (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes
classes (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ et 5HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes

telles que les récepteurs 5HT₁ qui sont divisés principalement en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, *Neuropharmacol.*, **33**, 261, 1994 ; P.R. Saxena, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **3**(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT_{1D} renferment eux-mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., *Mol. Pharmacol.*, **44**, 242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 3666, 1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les auto-récepteurs 5HT_{1B} chez les rongeurs et 5HT_{1D} chez les autres espèces étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, *Cl. Neuropharm.* **16**, 387, 1993 ; B.E. Léonard, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **9**, 7, 1994) ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs tels que la norepinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, *J. Clin. Psychiatry*, **53**, 10, 1992).

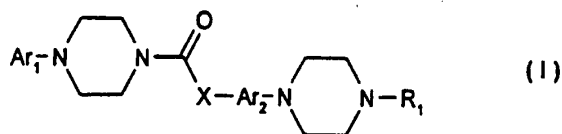
Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1D} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement de la douleur, du cancer, des troubles de la locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de l'appétit, les dysfonctionnements sexuels, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les antagonistes 5HT_{1D} trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

Les composés selon la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} et plus particulièrement des récepteurs récemment identifiés comme 5HT_{1D α} et 5HT_{1D β} chez l'homme et de ce fait trouvent leur utilité, seuls ou en association avec d'autres molécules, comme médicaments et plus particulièrement comme moyens thérapeutiques pour le traitement tant curatif que préventif de désordres liés à la sérotonine.

L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par les demandes de brevets européens 0533266, 0533267 et 0533268 qui décrivent de nouveaux dérivés de benzanilides comme antagonistes 5HT_{1D} et les publications récentes qui décrivent le GR 127,935 comme un antagoniste 5HT_{1D} (cf. M. Skingle et coll., J. of Psychopharm. **8**(1), 14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle, Neuropharmacol., **33**, 393, 1994).

Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique originale qui les distingue sans ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par l'efficacité (rendement global, nombre d'étapes) de leur préparation et leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs de la sérotonine (5HT_{1D} α et β).

La présente invention concerne des dérivés de formule générale (I)



15

dans laquelle

Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphthyle, ou un pyridyle, ou un résidu aromatique substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les résidus alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyle, 2,2,2 trifluoroéthyle, phényle, benzyle, cycloalkyle, hydroxyl (OH), thiol (SH), éther (OR'₂), thioéther (SR'₂), ester (OCOR'₂), carbamate (OCONHR'₂), carbonate (OCO₂R'₂), carbonyles (COR'₂, COOR'₂, CONHR'₂), halogènes (fluor, chlore, brome ou iode), amine (NR'₂R'₃), nitro (NO₂), nitrile (CN), aminocarbonyle (NHCOR'₂, NHCO₂R'₂, NHCONR'₂R'₃), aminosulfonyles (NH₂SO₂R'₂, N(SO₂R'₂)₂, NH₂SO₂OR'₂, NH₂SO₂NR'₂R'₃), sulfonyles (SO₂R'₂, SO₂NR'₂R'₃) et les hétérocycles pouvant éventuellement être diversement substitués tels qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou deux

25

substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le résidu aromatique auquel ils sont attachés,

X représente O, NH, CH₂O ou CH₂NH,

Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle auquel
5 X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et pouvant être lui-même diversement substitué par un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy (OR₄), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome),

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents représentent un hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

10 R'₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour leur usage thérapeutique.

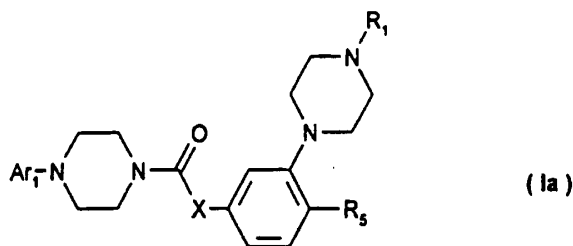
Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale (I)
15 font également partie de la présente invention ainsi que leurs mélanges en toutes proportions et sous forme racémique.

Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, benzoates, acétates,
20 naphthoates, p-toluènesulfonates, méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates, maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates, glutaconates.

L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de
25 formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés pour lesquels Ar₂ représente un phényle pouvant être diversement substitué, en particulier les composés de formule (Ia) :

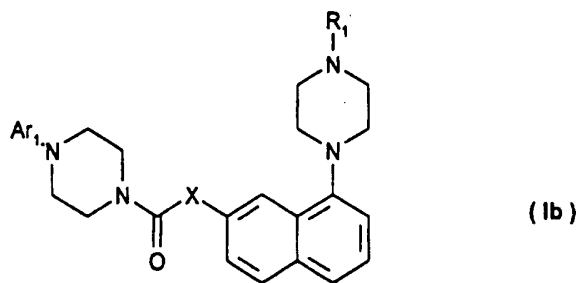
5



dans laquelle Ar_1 , X et R_1 sont définis comme dans la formule (I) et R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy (OR_4), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome), R_4 étant défini plus haut.

Une autre classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés pour lesquels Ar_2 représente un naphthyle, en particulier les composés de formule (Ib) :

10



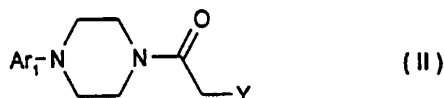
dans laquelle Ar_1 , X et R_1 sont définis comme dans la formule générale (I).

Lorsque Ar_1 représente un aryle dont deux substituants sur des carbones voisins forment un cycle avec le résidu aromatique, il s'agit avantageusement d'un phényle dont deux substituants sur des carbones voisins forment avec le phényle auquel ils sont attachés un cycle à 5 ou 6 éléments, pouvant comprendre 1 ou 2 hétéroatomes (oxygène, azote ou soufre).

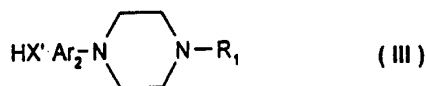
Les composés de la présente invention peuvent être préparés par différentes méthodes qui seront notamment dépendantes de la nature des substituants Ar_1 , Ar_2 , X et R_1 .

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Ar_2 et R_1 sont décrits comme précédemment et X représente $-CH_2O-$ ou $-CH_2NH-$ sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II) :

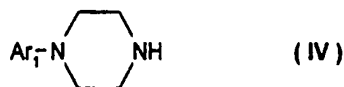


dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment et Y représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iode) un tosylate, un mésylate ou un triflate avec une aryl pipérazine de formule générale (III) :



dans laquelle X' représente O ou NH, Ar_2 représente un noyau aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle sur lequel X' et le noyau pipérazine sont attachés en des positions différentes et R_1 est décrit comme précédemment. La condensation des arylpipérazines de formule (III) avec les électrophiles de formule (II) est réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, DiPEA, DBU,

pyridine, DMAP, K_2CO_3 , $CaCO_3$, Cs_2CO_3 , en présence éventuellement d'un iodure tel que NaI, KI, Bu_4NI , dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DME, le n-butanol, le t-butanol, le DMF, le DMSO, la méthyléthylcétone, à une température comprise entre 20° et 80°. Les intermédiaires de formule générale (II) sont aisément
 5 préparés par condensation d'une aryl pipérazine de formule générale (IV)



dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment et un chlorure d'acide de
 10 formule générale (V) :

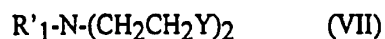


dans laquelle Y est décrit comme précédemment en présence d'une base
 15 organique ou inorganique telle que la pyridine, la DiPEA, la DMAP, le DBU, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou $CaCO_3$ dans un solvant anhydre aprotique polaire tel que le THF, le DMF, le DME, le DMSO ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre - 10° C et 80° C.

Les intermédiaires de formules générales (III) et (IV) sont préparés par diverses
 20 méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour la préparation des aryl pipérazines et dont le choix est dépendant de la nature de X' , de Ar_2 , de Ar_1 et de R_1 . C'est ainsi que, dans le cas particulier où X' est un oxygène, les intermédiaires de formule (III) sont accessibles par condensation d'une arylamine de formule (VI) :

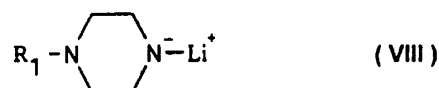


dans laquelle Ar_2 est défini comme précédemment avec un dérivé d'amine de
 formule (VII) :



dans laquelle R'₁ est équivalent à R₁ tel que décrit précédemment, où R'₁ représente un groupe protecteur tel que t-butoxycarbonyl ou un tosyle qui sera transformé en R₁ ultérieurement, et Y représente un chlore, un brome, un iode, un tosylate ou un mésylate. Cette réaction est réalisée préférentiellement dans un solvant anhydre polaire tel que le DMF, l'acétonitrile, le THF, le n-butanol, le t-butanol ou le DMSO, généralement à température de reflux du solvant utilisé, en présence d'une base organique ou inorganique généralement utilisée pour ce type de réaction, telle qu'un carbonate de potassium, de sodium ou de calcium.

Dans certains cas particuliers, les dérivés de formule (III) dans lesquels X' est un oxygène sont préférentiellement préparés par réaction d'une lithio-pipérazine de formule VIII dans laquelle R₁ est défini comme précédemment :



avec un bis-methoxy aromatique symétrique de formule générale (IX)



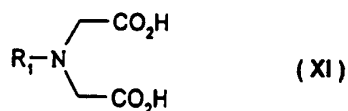
dans laquelle Ar₂ représente un phényle ou un naphthyle, dans les conditions décrites préalablement (cf : J. Org. Chem. **58**, 5101, 1993) suivie de la déméthylation du groupement aryl-methoxy avec un réactif approprié tel que BBr₃ dans le dichlorométhane.

Les composés de formule générale (III) dans lesquels X' représente NH sont préparés par condensation d'une amine aromatique de formule générale (X)



dans laquelle Ar₂ est défini comme précédemment et X'' représente une fonction qui pourra ultérieurement être transformée en amine (telle que par exemple un

groupe nitro) soit avec un dérivé de bis-(halogéno-éthyl)-amine de formule (VII) dans les conditions décrites précédemment pour ce type de réaction, soit avec un amino-acide de formule générale (XI)



dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, en présence d'anhydride acétique, suivi de la réduction de la dicétopipérazine intermédiaire ainsi formée avec par exemple un borane. Dans les deux cas, le dérivé de formule (III) sera finalement obtenu après transformation du groupe représenté par X'' en amine. S'il s'agit d'un groupe nitro, cette transformation sera effectuée selon les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour transformer un nitroaromatique en un dérivé d'aniline telles que par exemple l'emploi de Nickel de Raney ou de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine, l'hydrogénation sur charbon-palladium à pression atmosphérique, ou encore l'utilisation de SnCl_2 ou de zinc.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Ar_2 et R_1 sont décrits comme précédemment et X représente O ou NH sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule générale (III) dans laquelle X' représente O ou NH, Ar_2 et R_1 sont définis comme précédemment, et d'une arylpipérazine de formule (IV) dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment, avec un dérivé de formule générale (XII):



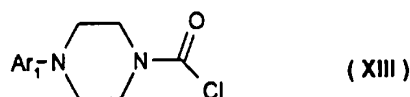
dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3), un groupe succinimyle, phthalyle ou imidazolyle. La méthode de la présente invention comprend également l'utilisation de précurseurs ou analogues bien connus des réactifs de formule générale (XII). C'est ainsi et à titre d'exemple que la

condensation des intermédiaires (III) et (IV) avec le phosgène peut être avantageusement effectuée à l'aide de diphosgène ou de triphosgène selon une procédure bien connue de l'homme de l'art.

Les méthodes et techniques choisies pour la mise en œuvre de la préparation des composés de formule (I) dans laquelle X représente O ou NH par condensation des dérivés de formule (III) dans laquelle X' représente O ou NH et de dérivés de formule (IV) avec un réactif de formule (XII) telles que le choix de l'ordre des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la température de la réaction à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique ou inorganique, par exemple une amine tertiaire) ou de catalyseurs et le choix du réactif (XII) (choix de X_1 et X_2) seront déterminés par la nature de Ar_1 , Ar_2 , X (O ou NH) et R_1 .

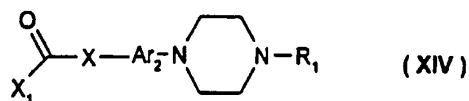
C'est ainsi qu'une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle X = NH et Ar_1 , Ar_2 , R_1 sont définis comme précédemment, consiste à faire réagir un intermédiaire de formule (III) dans laquelle X' représente NH, Ar_2 et R_1 sont définis comme précédemment avec du triphosgène en présence d'une base telle que la triéthylamine dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane et d'ajouter ensuite un composé de formule (IV) dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire.

Dans le cas de la préparation de dérivés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Ar_2 et R_1 sont définis comme précédemment et X représente un oxygène, une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser tout d'abord une arylpipérazine de formule (IV) avec du triphosgène en présence de triéthylamine dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane et d'isoler l'intermédiaire de formule générale (XIII) ainsi formé :



avant de le condenser avec un nucléophile de formule générale (III) dans laquelle X' représente un oxygène, en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, t-BuOK dans un solvant aprotique polaire tel que le THF ou le DMF.

- 5 Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les méthodes qui permettent de préparer les produits de formule (I) dans laquelle X représente O ou NH par condensation d'une pipérazine aromatique de formule (IV) avec un dérivé de formule générale (XIV) :



10

dans laquelle X₁, Ar₂, R, sont définis comme précédemment et X représente O ou NH, en présence d'une base organique ou inorganique dans un solvant polaire aprotique à une température comprise entre 20° et 100°C.

- 15 Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un hydrogène, il est préférable de mettre en oeuvre, pour certaines réactions qui le nécessitent, des intermédiaires réactionnels dans lesquels R₁ représente un groupe protecteur tel que par exemple un t-butoxycarbonyl (BOC) qui sera introduit préalablement par condensation de l'intermédiaire approprié dans lequel R₁ = H avec un réactif adéquat tel que (BOC)₂O, BOC - ON = C (CN)-Ph, BOC - ONH₂. Ceci
- 20 permettra de préparer, selon les méthodes et techniques présentées préalablement, des intermédiaires de formule générale (I) dans lesquels R₁ = BOC et de transformer ces intermédiaires en produits finaux de formule générale (I) dans lesquels R₁ = H après déprotection du t-butylcarbonate selon les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation telle que l'utilisation d'acide (HCl, CF₃CO₂H, H₂SO₄) en milieu
- 25 organique.

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans laquelle au moins un des substituants Ar₁, X, Ar₂ ou R₁ sont différents, par les méthodes et techniques bien connues de

l'homme de l'art. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule générale (I) dans lesquels Ar₁ représente un phényle substitué par un groupe NO₂ peuvent être transformés en dérivés de formule (I) dans lesquels Ar₁ représente un phényl substitué en même position par un groupe NH₂ (par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réduction telles que décrites par exemple dans "Comprehensive Organic transformation", p. 412 ; (R. C. Larock, VCH, 1989) parmi lesquelles on peut citer l'hydrogénation atmosphérique catalysée au palladium sur charbon, l'utilisation du SnCl₂ ou de zinc ou encore de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine. Les composés de formule générale (I) dans lesquels Ar₁ représente un aromatique substitué par un groupement NH₂ peuvent eux aussi être transformés en de nombreux autres dérivés de formule (I) tels que des dérivés dans lesquels Ar₁ représente un aromatique substitué par NR₂R₃, NHCOR₂, NHCO₂R₂, NHCOR₂R₃, NHSO₂R₂, NHSO₂OR₂, NHSO₂OR₂, NHSO₂NR₂R₃ par les méthodes et techniques bien connues pour transformer une amine aromatique en amide, carbonate, urée, sulfonamide, sulfonate ou sulfonylurée.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (-)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée

et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

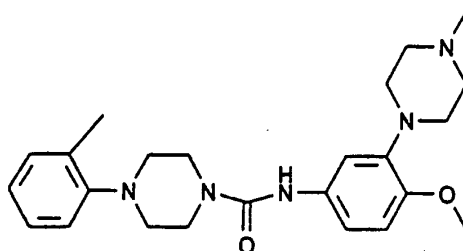
5 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Brücker AC 200. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les abréviations suivantes ont été utilisées : "s" pour singulet ; "sc" ou "brs" pour singulet élargi, "d" pour doublet, 10 "dd" pour doublet de doublet, "t" pour triplet, "q" pour quadruplet, "sx" pour sextuplet, "m" pour multiplet, "M" pour massif.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Nicolet 510P. Les bandes d'absorption sont données en cm⁻¹.

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil Fisons EA 1108.

15 **EXEMPLE 1** Fumarate de N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(o-tolyl pipérazin-1-ylamide



20 Une solution de triphosgène (320 mg, 1.08 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) est cannulée sur une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthyl pipérazin-1-yl) aniline pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet européen 0 533 266-A1 (714 mg, 3.23 mmol) et de triéthylamine (450 µl, 3.25 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est

refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant ½h. Après ce temps, la N-o-tolylpipérazine (570 mg, 3.23 mmol) et la triéthylamine (450 µl, 3.25 mmol) diluées dans le dichlorométhane (10 ml) sont ajoutées. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante puis il est dilué avec de l'eau et du
5 dichlorométhane. Les phases sont séparées et la phase organique séchée sur sulfate de sodium. Le brut obtenu est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 356 mg (Rdt 26 %).

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique
10 pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{24}H_{33}N_5O_2 \cdot 1.5C_4H_4O_4$

Calculées, C, 60.29 ; H, 6.58 ; N, 11.72 ; *Expérimentales*, C, 59.86 ; H, 6.77 ; N, 11.48

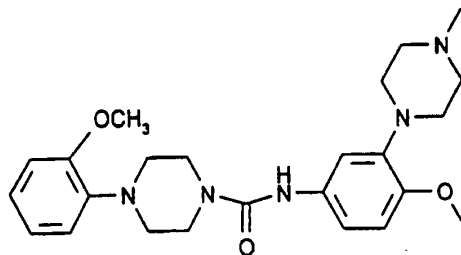
Masse : 424 (MH⁺), 248, 177

15 *IR (Kbr)* : 3416, 2924, 1707, 1637, 1500

RMN 1H (DMSO) : 2.27 (s, 3H) ; 2.39 (s, 3H) ; 2.72 (M, 4H) ; 2.82 (M, 4H) ; 3.00 (M, 4H) ; 3.56 (M, 4H) ; 3.72 (s, 3H) ; 6.57 (s, 3H) ; 6.78-7.19 (m, 4H) ; 8.36 (s, 1H).

Point de fusion : 110°C

20 **EXEMPLE 2** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(o-méthoxy phényl)pipérazin-1-ylamide



2

Le composé 2 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir
25 des réactifs suivants : triphosgène (273 mg, 0.92 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthyl

pipérazin-1-yl) aniline (609 mg, 2.76 mmol) ; triéthylamine (2 x 382 µl, 5.52 mmol) ; 1-(o-méthoxyphényl) pipérazine (530 mg, 2.76 mmol) ; dichlorométhane (25 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 358 mg (Rdt 30 %)

Analyse Élémentaire pour : C₂₄H₃₃N₅O₃-C₄H₄O₄

Calculées, C, 60.53 ; H, 6.71 ; N, 12.60 ; *Expérimentales*, C, 59.61 ; H, 6.90 ; N, 11.63

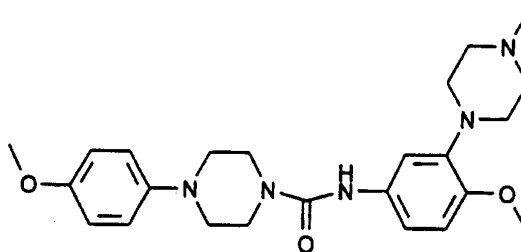
Masse : 440 (MH⁺), 280, 248, 193

10 *IR (Kbr)* : 3420, 1701, 1638, 1508

RMN 1H (DMSO) : 2.35 (s, 3H) ; 2.67 (m, 4H) ; 3.55 (m, 4H) ; 3.72 (s, 3H) ; 3.79 (s, 3H) ; 6.57 (s, 2H) ; 6.78-7.10 (m, 7H) ; 8.3 (s, 1H).

Point de fusion : 128°C

15 **EXEMPLE 3** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(p-méthoxy phényl) pipérazin-1-ylamide



3

20 Le composé **3** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (240 mg, 0.81 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl) aniline (490 mg, 2.22 mmol) ; triéthylamine (2 x 340 µl, 4.86 mmol) ; 1-(p-méthoxy phényl) pipérazine (523 mg, 2.72 mmol) ; dioxane (25 ml).

25 En fin de réaction, le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 464 mg (Rdt 48 %)

Analyse Élémentaire pour : $C_{24}H_{33}N_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$

5 Calculées, C, 60.53 ; H, 6.71 ; N, 12.60 ; Expérimentales, C, 60.02 ; H, 6.72 ; N, 12.45

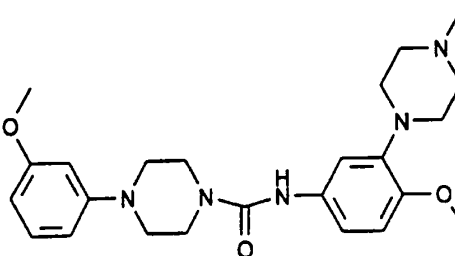
Masse : 440 (MH⁺), 248, 193

IR (Kbr) : 3414, 1717, 1655, 1512

10 RMN ¹H (DMSO) : 2.39 (s, 3H) ; 2.70 (m, 4H) ; 3.02 (m, 8H) ; 3.57 (m, 4H) ; 3.71 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H) ; 6.59 (s, 2H) ; 6.81-7.13 (m, 7H) ; 8.40 (s, 1H).

Point de fusion : 215°C

EXEMPLE 4 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(m-méthoxy phényl) pipérazin-1-ylamide



4

15

Le composé 4 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 3 à partir des réactifs suivants : triphosgène (262 mg, 0.88 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl) aniline (531 mg, 2.40 mmol) ; triéthylamine (4 x 365 µl, 10.55 mmol) ; 20 dichlorhydrate de la 1-(m-méthoxy phényl) pipérazine (636 mg, 2.4 mmol) ; dioxane (25 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

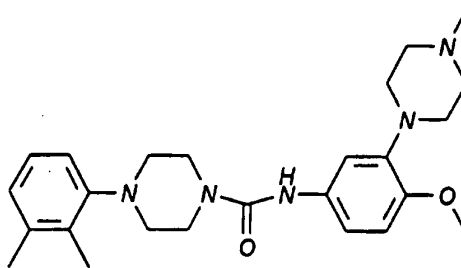
Masse obtenue : 390 mg (Rdt 37 %)

25 Analyse Élémentaire pour : $C_{24}H_{33}N_5O_3 \cdot 1.5C_4H_4O_4$

Calculées, C, 58.72 ; H, 6.41 ; N, 11.41 ; *Expérimentales*, C, 57.19 ; H, 6.66 ; N, 11.70

RMN 1H (DMSO) : 2.41 (s, 3H) ; 2.74 (M, 4H) ; 3.02 (M, 4H) ; 3.15 (M, 4H) ; 3.57 (M, 4H) ; 3.74 (s, 3H) ; 6.39-6.58 (m, 6H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.07-7.18 (m, 3H) ; 8.41 (s, 1H).

EXEMPLE 5 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthyl phényl) pipérazin-1-ylamide

**5**

Le composé **5** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 3 à partir des réactifs suivants : triphosgène (282 mg, 0.95 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl) aniline (567 mg, 2.57 mmol) ; triéthylamine (2 x 395 µl, 5.70 mmol) ; 1-(2,3-diméthylphényl) pipérazine (598 mg, 3.14 mmol) ; dioxane (25 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 405 mg (Rdt 36 %)

Analyse Élémentaire pour : C₂₅H₃₅N₅O₂-C₄H₄O₄

Calculées, C, 62.91 ; H, 7.10 ; N, 12.65 ; *Expérimentales* C, 62.44 ; H, 7.45 ;

N, 12.26

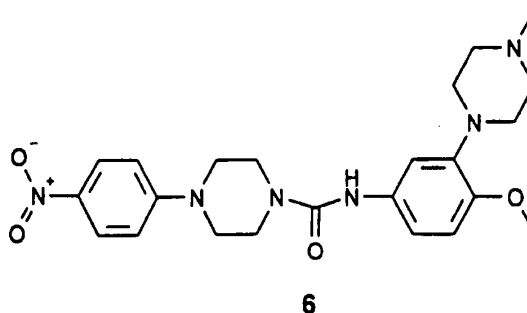
Masse : 438 (MH⁺), 248, 191

IR (Kbr) : 3407, 2949, 1707, 1638, 1500

RMN 1H (DMSO) : 2.20 (s, 3H) ; 2.22 (s, 3H) ; 2.36 (s, 3H) ; 2.67 (M, 4H) ; 2.79 (M, 4H) ; 3.00 (M, 4H) ; 3.58 (M, 4H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.58 (s, 2H) ; 6.79-7.13 (m, 6H) ; 8.37 (s, 1H).

Point de fusion : 133°C

5 **EXEMPLE 6** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(p-nitrophényl)-pipérazin-1-ylamide



10 Le composé **6** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 3 à partir des réactifs suivants : triphosgène (250 mg, 0.85 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl) aniline (510 mg, 2.31 mmol) ; triéthylamine (2 x 353 µl, 5.10 mmol) ; 1-(p-nitrophényl) pipérazine (480 mg, 2.31 mmol) ; dioxane (25 ml).

15 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (85/14/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 437 mg (Rdt 42 %)

Analyse Élémentaire pour : C₂₃H₃₀N₆O₄·C₄H₄O₄

Calculées, C, 56.83 ; H, 6.01 ; N, 14.73 ; *Expérimentales*, C, 56.47 ; H, 5.96 ; N, 14.50 .

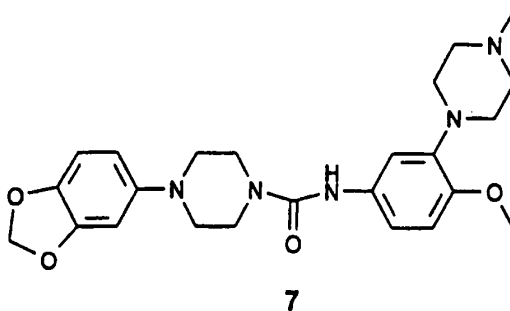
20 *Masse* : 455 (MH⁺), 248, 208, 178

IR (KBr): 3368, 1692, 1664, 1597, 1510

RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s, 3H) ; 2.63 (M, 4H) ; 2.96 (M, 4H) ; 3.15 (M, 4H) ; 3.54 (M, 4H) ; 3.71 (s, 3H) ; 6.55 (s, 2H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.01-7.09 (m, 4H) ; 8.05 (d, 2H) ; 8.39 (s, 1H).

25 *Point de fusion* : 215°C

EXEMPLE 7 Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3,4-méthylène dioxy)phényl-pipérazin-1-ylamide



5

Le composé **7** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 3 à partir des réactifs suivants : triphosgène (250 mg, 0.83 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl) aniline (510 mg, 2.31 mmol) ; triéthylamine (2 x 353 µl, 5.10 mmol) ; 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)pipérazine (420 mg, 2.04 mmol) ; dioxane (25 ml).

10 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 461 mg (Rdt 50 %)

Analyse Élémentaire pour : C₂₄H₃₁N₅O₄·2C₄H₄O₄

Calculées, C, 56.05 ; H, 5.73 ; N, 10.21 ; *Expérimentales*, C, 55.46 ; H, 5.93 ;

15 N, 9.94

Masse : 454 (MH⁺), 248, 207, 136

IR (Kbr) : 3406, 2907, 1707, 1638, 1500

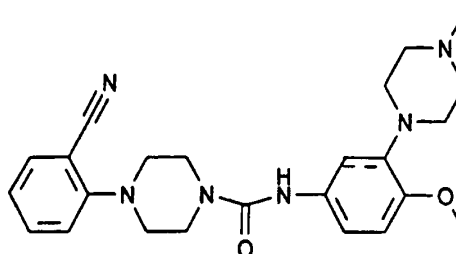
RMN ¹H (DMSO) : 2.47 (s, 3H) ; 2.84 (M, 4H) ; 3.02 (M, 8H) ; 3.54 (M, 4H) ; 3.72 (s, 3H) ; 5.91 (s, 2H) ; 6.38 (dd, 1H) ; 6.58 (s, 4H) ; 6.72-6.83 (m, 3H) ; 7.06-7.12 (m, 2H) ; 8.38 (s, 1H).

20

Point de fusion : 109°C

EXEMPLE 8 Fumarate de N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(o-cyano phényl)pipérazin-1-ylamide

20



8

Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthyl pipérazin-1-yl) aniline (544 mg, 2.46 mmol) et de triéthylamine (374 μ l, 2.70 mmol) dans le dioxane (5 ml) est cannulée
 5 lentement sur une solution de triphosgène (268 mg, 0.90 mmol) dans le dioxane (5 ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20 mn avant l'ajout de la 1-(o-cyanophényl) pipérazine (460 mg, 2.46 mmol) et la triéthylamine (374 μ l, 2.70 mmol) diluées dans le dioxane (10 ml). Après 2 h à température ambiante,
 10 le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 *Masse obtenue* : 665 mg (Rdt 70 %)

Analyse Élémentaire pour : $C_{24}H_{30}N_6O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculées, C, 61.08 ; H, 6.22 ; N, 15.26 ; *Expérimentales*, C, 60.06 ; H, 6.62 ; N, 15.14

Masse : 435 (MH⁺), 248, 188

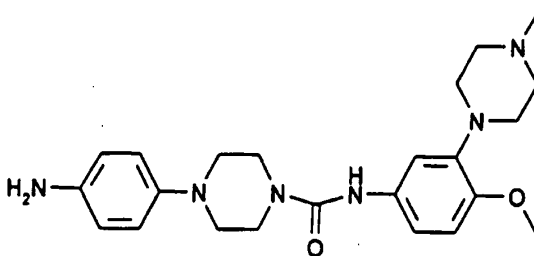
20 *IR (Kbr)* : 3570, 3389, 1674, 1595

RMN 1H (DMSO) : 2.35 (s, 3H) ; 2.67 (m, 4H) ; 2.97 (m, 4H) ; 3.14 (m, 4H) ; 3.59 (m, 4H) ; 3.71 (s, 3H) ; 6.54 (s, 2H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.04-7.20 (m, 4H) ; 7.56-7.72 (m, 2H) ; 8.38 (s, 1H).

Point de fusion : 141-143°C

25

EXEMPLE 9 Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(p-amino phényl)pipérazin-1-ylamide



9

5

Le composé **6** (392 mg, 0.86 mmol), dissous dans le méthanol (25 ml) est agité pendant 4 h à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène et en présence d'une quantité catalytique de Pd/C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, concentré et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) puis (85/15/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10

Masse obtenue : 284 mg (Rdt 78 %)

Analyse Élémentaire pour : C₂₃H₃₂N₆O₂·2C₄H₄O₄

Calculées, C, 56.70 ; H, 6.17 ; N, 12.80 ; *Expérimentales*, C, 56.33 ; H, 6.40 ; N, 12.48

15

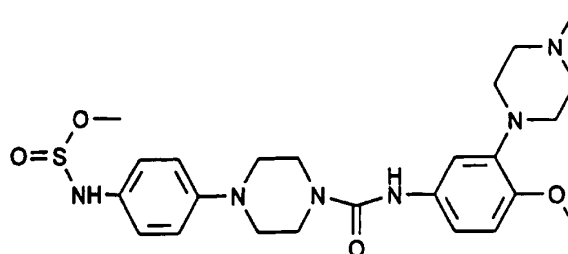
IR (Kbr) : 3418, 1637, 1510

RMN 1H (DMSO) : 2.48 (s, 3H) ; 2.88 (M, 8H) ; 3.05 (M, 4H) ; 3.54 (M, 4H) ; 3.74 (s, 3H) ; 6.50-7.14 (m, 11H) ; 8.37 (s, 1H).

Point de fusion : 125°C

EXEMPLE 10 N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(p-méthyl-sulfonylamino phényl)pipérazin-1-ylamide

20



10

Le composé 2 (619 mg, 1.46 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (10 ml) en présence de triéthylamine (300 µl, 2.19 mmol) et refroidi à 0°C. Le chlorure de mésyle (135 µl, 0.75 mmol) est additionné puis le mélange réactionnel est agité 30 minutes à 0°C et 4 h à température ambiante. Après ce temps, du chlorure de mésyle (135 µl) et de la triéthylamine (300 µl, 2.19 mmol) sont rajoutés. Le mélange réactionnel est encore laissé 30 minutes à température ambiante avant d'être dilué avec de l'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque. Deux composés sont isolés.

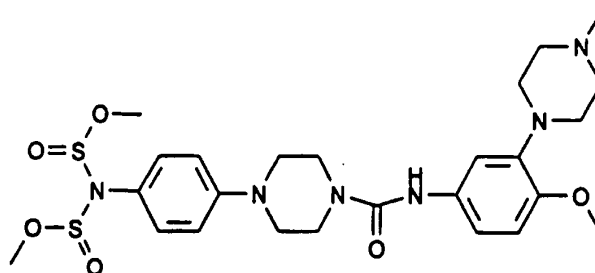
Composé le moins polaire : produit de dimésylation ; 166 mg (Rdt 19 %)

Description complète dans l'exemple 11

Composé le plus polaire : produit attendu ; 281 mg (Rdt 38 %)

RMN 1H (DMSO) : 2.23 (s, 3H) ; 2.46 (M, 4H) ; 2.89 (s, 3H) ; 2.95 (M, 4H) ; 3.13 (M, 4H) ; 3.58 (M, 4H) ; 3.74 (s, 3H) ; 6.81 (d, 1H) ; 6.97-7.15 (m, 6H) ; 8.39 (s, 1H) ; 9.29 (s, 1H).

EXEMPLE 11 N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-[(p-N,N-bis-(méthyl sulfonyl) amino phényl) pipérazin-1-ylamide



11

Le composé **11** est obtenu comme produit secondaire lors de la préparation du composé **10**. Le fumarate est préparé selon la méthode décrite précédemment (dans l'exemple 1 par exemple).

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{36}N_6O_6S_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot 1H_2O$

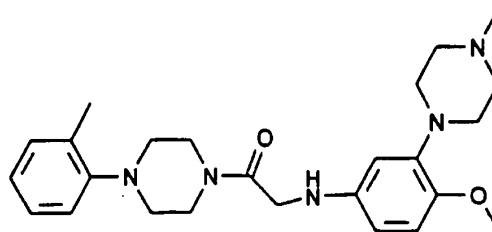
Calculées, C, 49.38 ; H, 6.14 ; N, 12.80 ; *Expérimentales*, C, 48.44 ; H, 6.10 ; N, 12.06

IR (Kbr) : 3418, 1676, 1601, 1510

RMN 1H (DMSO) : 2.30 (s, 3H) ; 2.58 (M, 4H) ; 2.97 (M, 4H) ; 3.16 (s, 2H, H₂O) ; 3.26 (M, 4H) ; 3.46 (s, 6H) ; 3.57 (M, 4H) ; 3.72 (3H, s) ; 6.57 (s, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 6.98-7.10 (m, 4H) ; 7.30 (d, 2H) ; 8.39 (s, 1H).

Point de fusion : 160°C

EXEMPLE 12 Fumarate de la 2-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénylamino]-1-(4-o-tolyl pipérazin-1-yl) éthanone



12

12A : 2-chloro-1-(4-o-tolyl pipérazin-1-yl) éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (4.5 ml, 56.6 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 1-o-tolylpipérazine (8.31, 47.2 mmol) et de carbonate de calcium (14.2 g, 142 mmol) dans la méthyléthylcétone (100 ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h 30 puis il est filtré sur célite. La célite est rincée plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle et une solution de soude 3M. Les deux phases du filtrat sont ensuite séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide brun.

Masse obtenue : 9.9 g (Rdt 83 %)

IR (Kbr) : 2999, 2945, 1657, 1491, 1433, 1223

RMN 1H (DMSO) : 2.32 (s, 3H) ; 2.93 (m, 4H) ; 3.66 (m, 2H) ; 3.77 (m, 2H) ; 4.11 (s, 2H) ; 6.97-7.25 (m, 4H).

12 : Une solution de chlorure **12A** (806 mg ; 3.27 mmol) de 4-méthoxy-3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl) aniline (602 mg, 2.72 mmol), de carbonate de sodium (520 mg, 4.9 mmol) et de pyridine (25 µl, 0.3 mmol) dans le butan-1-ol (50 ml) est portée au reflux. Après 6 h, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) puis (95/5/1) de dichlorométhane/ méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 253 mg (Rdt 21 %)

Le fumarate correspondant est préparé par addition de 0.9 équivalents d'acide fumarique à une solution du composé dans le méthanol chaud. Le méthanol est évaporé et l'huile obtenue est cristallisée dans l'éther éthylique.

Analyse Élémentaire pour : C₂₅H₃₅N₅O₂-C₄H₄O₄

Calculées, C, 62.91 ; H, 7.10 ; N, 12.65 ; *Expérimentales*, C, 61.89 ; H, 7.09 ; N, 12.26

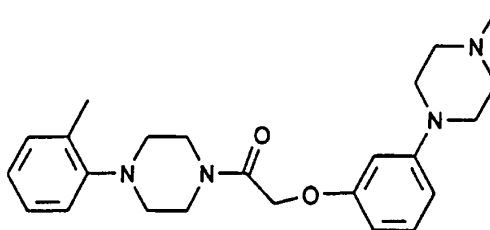
Masse : 438 (MH⁺), 222, 177

IR (Kbr) : 3372, 2922, 2816, 1707, 1655, 1612, 1508

RMN 1H (DMSO) : 2.26 (s, 3H) ; 2.35 (s, 3H) ; 2.64 (M, 4H) ; 2.84 (M, 4H) ; 2.99 (M, 4H) ; 3.65 (M, 7H) ; 3.87 (s, 2H) ; 6.19 (d, 1H) ; 6.31 (s, 1H) ; 6.57 (s, 2H) ; 6.68 (d, 1H) ; 6.96-7.18 (m, 5H).

Point de fusion : 179°C (déc.)

5 **EXEMPLE 13** Dichlorhydrate de la 2-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-phénoxy-1-(4-o-tolyl pipérazin-1-yl) éthanone



13

10 **13A** : 3-(4-méthyl pipérazin-1-yl)phénol

Le 3-aminophénol (2 g, 18 mmol) est porté au reflux du butan-1-ol (30 ml) en présence du chlorhydrate de la 2-chloro-N-(chloroéthyl)-N-méthyléthanamine (3.5 g, 18 mmol) et de carbonate de sodium (95 mg, 9 mmol). Après 48 h, le mélange réactionnel est concentré et adsorbé sur silice avant d'être purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10) de dichlorométhane/méthanol.

Masse obtenue : 574 mg (Rdt 17 %)

RMN 1H (DMSO) : 2.28 (s, 3H) ; 2.65 (M, 4H) ; 3.14 (M, 4H) ; 6.20-6.42 (m, 3H) ; 6.96 (dd, 1H) ; 9.22 (M, 1H).

20 **13** : Les composés **13A** (529 mg, 2.75 mmol) et **12A** (1.04 g, 4.13 mmol) sont portés au reflux de la méthyléthylcétone (20 ml) en présence de carbonate de potassium (1.26 g, 6.9 mmol) et d'iodure de potassium (55 mg, 0.33 mmol). Après 4 h, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut obtenu est purifié par chromatographie-

25

éclair avec un mélange (97/3/1) puis (95/5/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniacque.

Masse obtenue : 529 mg (Rdt 47 %)

Le dichlorhydrate est obtenu par ajout d'une solution de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique sur une solution du composé dans le dichlorométhane.

Analyse Élémentaire pour : $C_{24}H_{32}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$

Calculées, C, 58.56 ; H, 7.21 ; N, 11.38 ; Cl 14.40 *Expérimentales*, C, 58.64 ; H, 7.47 ; N, 11.16 ; Cl 12.53

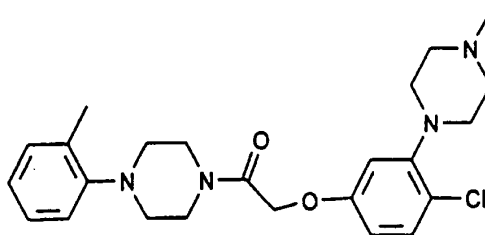
Masse : 409 (MH⁺), 219, 193

IR (Kbr) : 3429, 2928, 2698, 1655, 1603

RMN 1H (DMSO) : 2.32 (s, 3H) ; 2.79 (d, 3H) ; 2.88 (M, 4H) ; 3.13 (M, 4H) ; 3.46 (M, 2H) ; 3.67 (M, 4H) ; 3.82 (M, 4H) ; 4.84 (s, 2H) ; 6.45-6.63 (m, 4H) ; 6.99-7.23 (m, 5H) ; 11.22 (M, 1H).

Point de fusion : 143°C

EXEMPLE 14 2 - [4 - chloro - 3 - (4 - méthyl pipérazin - 1 - yl) phénoxy] - 1 - [4 - (o- tolylpipérazin - 1 - yl) éthanone



14A : 4-chloro-3-aminophénol

Une solution de 4-chloro-3-nitrophénol (2.67 g, 15.4 mmol) dans le méthanol (30 ml) est agitée pendant 24 h sous atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de Pd/C. Après ce temps, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis concentré. Il est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniacque.

Masse obtenue : 1.1 g (Rdt 66 %)

RMN 1H (DMSO) : 5.16 (M, 2H) ; 5.97 (dd, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 6.93 (d, 1H) ; 9.15 (s, 1H).

14B : 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol

5 Le composé **14B** est préparé suivant la même procédure que **13A** à partir des réactifs suivants : **14A** (1.1 g, 10.1 mmol) ; chlorhydrate de la 2-chloro-N-(2-chloroéthyl)-N-méthyléthanamine (1.96 g, 10.1 mmol) ; carbonate de sodium (535 mg, 5.05 mmol) dans le butan-1-ol (40ml).

10 Le brut obtenu est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.1 g (Rdt 48 %)

RMN 1H (DMSO) : 2.23 (s, 3H) ; 2.47 (M, 4H) ; 2.93 (M, 4H) ; 6.45 (dd, 1H) ; 6.54 (d, 1H) ; 7.15 (d, 1H) ; 9.53 (M, 1H).

15 **14** : Le composé **14** est préparé suivant la même procédure que **13** à partir des réactifs suivants : composé **12A** (660 mg, 2.61 mmol) ; composé **14B** (392 mg, 1.75 mmol) ; carbonate de potassium (600 mg, 4.33 mmol) ; iodure de potassium (30 mg, 0.19 mmol) dans la méthyléthylcétone (20 ml).

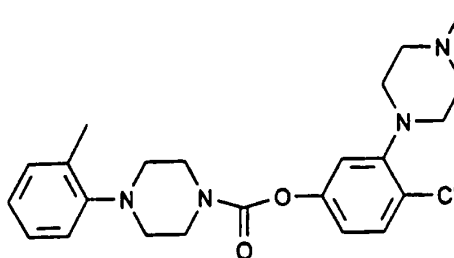
20 Dans ce cas, l'extraction se fait avec le dichlorométhane au lieu de l'acétate d'éthyle. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 424 mg (Rdt = 55 %)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.31 (s, 3H) ; 2.35 (s, 3H) ; 2.62 (M, 4H) ; 2.88 (M, 4H) ; 3.08 (M, 4H) ; 3.71 (M, 4H) ; 4.70 (s, 2H) ; 6.55 (dd, 1H) ; 6.69 (d, 1H) ; 6.93-7.27 (m, 5H).

25 **EXEMPLE 15** 4-o-tolylpipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phén-1-yle

28



15

15A : 1-chloroformyl-4-o-tolylpipérazine

Une solution de o-tolylpipérazine (1.12 g, 6.4 mmol) et de triéthylamine
5 (885 μ l, 6.4 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml) est cannulée sur une solution de
triphosgène (700 mg, 2.35 mmol) dans le dichlorométhane à 0°C et sous atmosphère
d'azote. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 2 h
avant d'être dilué avec de l'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite
deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une
10 solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et
concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (96/4) d'éther
de pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 738 mg (Rdt : 48 %)

15 *IR (film)* : 3019, 2920, 2818, 1736

RMN 1H (CDCl₃) : 2.36 (s, 3H) ; 2.95 (M, 4H) ; 3.87 (M, 4H) ; 6.66-7.61 (m,
4H)

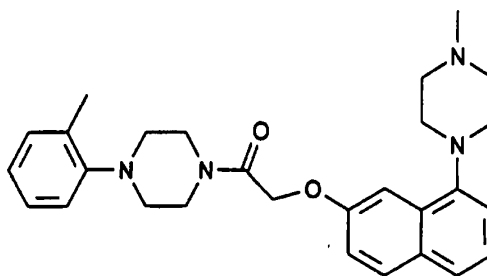
15 : Une solution de **14B** (190 mg, 0.84 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 ml)
est cannulée sur une suspension d'hydruure de sodium (66 %, 37 mg, 0.92 mmol) dans le
20 tétrahydrofurane (5 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. Après 15 mn, une solution de
15A dans le tétrahydrofurane (10 ml) est cannulée sur le mélange réactionnel. Celui-ci
est ramené à température ambiante et laissé 2 h sous agitation. Après ce temps, il est
dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques
rassemblées sont alors lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées
25 sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 328 mg (Rdt : 91 %)

RMN 1H ($CDCl_3$) : 2.33 (s, 3H) ; 2.35 (s, 3H) ; 2.60 (M, 4H) ; 2.95 (M, 4H) ;
 5 3.09 (M, 4H) ; 3.75 (M, 4H) ; 6.73-6.92 (m, 2H) ; 6.99-7.05 (m, 2H) ; 7.15-7.34 (m, 3H).

EXEMPLE 16 2 - [8 - (4 - méthylpipérazin - 1 - yl) naphtalèn - 2 - yloxy] - 1 - (4 - o-tolylpipérazin - 1 - yl) - éthanone



16

10

16A : 8-(4-méthyl pipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol

Le composé **16A** est préparé suivant la même procédure que **13A** à partir des réactifs suivants : 8-aminonaphtalèn-2-ol (1.6 g, 10 mmol), chlorohydrate de la 2-chloro-N-(2-chloroéthyl)-N-méthyléthananine (2 g, 10.4 mmol), carbonate de sodium
 15 (0.54 g, 5 mmol), butan-1-ol (20 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/4/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.17 g (Rdt 48 %)

IR (KBr) : 3200, 3600, 3073, 2946, 2812, 1622, 1597, 1448

20

RMN 1H (DMSO) : 2.28 (s, 3H) ; 2.58 (M, 4H) ; 2.96 (M, 4H) ; 6.98-7.72 (m, 6H) ; 9.66 (s, 1H).

16 : Le composé **16** est préparé suivant la même procédure que décrite précédemment pour la préparation de l'exemple 13 à partir des intermédiaires **12A**.

(640 mg, 2.54 mmol), **16A** (512 mg ; 2.11 mmol), du carbonate de potassium (35 mg, 0.21 mmol) dans la méthyléthylcétone (60 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 694 mg (Rdt : 72 %)

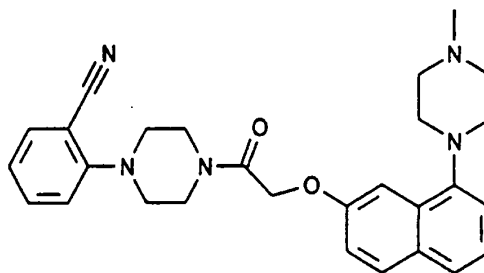
Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₄N₄O₂

Calculées : C, 73,33 ; H, 7,47 ; N, 12,22 ; *Expérimentales* : C, 72,83 ; H, 7,44 ; N, 12,07

IR (KBr) : 2938, 2835, 2787, 1668, 1657, 1448

10 *RMN 1H (CDCl₃)* : 2.29 (s, 3H) ; 2.46 (s, 3H) ; 2.88 (M, 8H) ; 3.13 (M, 4H) ; 3.75 (M, 4H) ; 4.87 (s, 2H) ; 6.89-7.77 (m, 10H).

EXEMPLE 17 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-naphtalèn-2-yloxy]-1-[4-(2-cyanophényl)-pipérazin-1-yl] éthanone



15

17

17A : 2-chloro-1-[4-(2-cyanophényl)pipérazin-1-yl]éthanone

Le composé **17A** est préparé suivant la même procédure que **12A** à partir des réactifs suivants : chlorure de chloroacétyle (670 µl, 8.4 mmol), 1-(2-cyanophényl)pipérazine (1.32 g, 7 mmol), carbonate de calcium (2.1 g, 21 mmol), méthyléthylcétone (30 ml).

20 *Masse obtenue* : 1.8 g (Rdt quantitatif)

RMN 1H (DMSO) : 3.14 (M, 4H) ; 3.64 (M, 4H) ; 4.44 (s,s 2H) ; 7.09-7.27 (m, 2H) ; 7.57-7.74 (m, 2H).

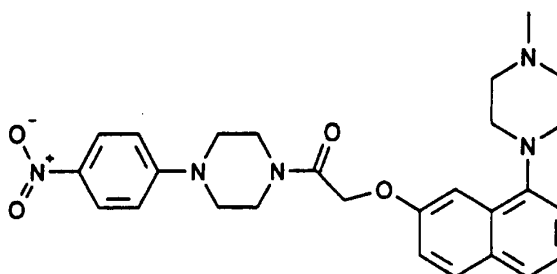
17 : le composé **17** est préparé suivant la procédure décrite précédemment pour la préparation de **13** à partir des intermédiaires suivants : **17A** (1.04 g, 3.95 mmol), **16A** (1.01 g, 4.17 mmol), carbonate de potassium (1.36 g, 9.88 mmol), iodure de potassium (68 mg, 0.41 mmol), dans la méthyléthylcétone (50 ml).

5 Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (97/3/1) jusqu'à (90/9/1) de dichlorométhane/ méthanol/ ammoniac.

Masse obtenue : 925 mg (Rdt 50 %)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.45 (s, 3H) ; 2.76 (M, 4H) ; 3.21 (M, 8H) ; 3.87 (M, 4H) ; 4.90 (s, 2H) ; 6.95-7.79 (m, 10H).

10 **EXEMPLE 18** 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)-naphtalèn-2-yloxy]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]éthanone.



18

18A : 2-chloro-1-[4-(4-nitrophényl)pipérazin-1-yl]éthanone.

15 Le composé **18A** est préparé suivant la même procédure que **12A** à partir des réactifs suivants : chlorure de chloroacétyle (4.2 ml, 53 mmol), 4-nitrophénylpipérazine (9.18 g, 44.3 mmol), carbonate de calcium (13.3 g, 133 mmol), méthyléthylcétone (100 ml).

20 Dans ce cas, le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3) puis (95/5) de dichlorométhane/méthanol.

Fraction la moins polaire : 3.8 g (Rdt 30 %)

RMN 1H (DMSO) : 3.35-3.62 (M, 8H) ; 4.46 (s, 2H) ; 7.03 (d, 2H) ; 8.07 (d, 2H).

Fraction la plus polaire : 2.12 g

Produit de double alkylation (**18B**) 1,2-bis-[4-(4-nitrophényl)pipérazin-1-yl] éthanone.

Analyse Élémentaire pour C₂₂H₂₆N₆O₅

Calculées : C, 58.14 ; H, 5.77 ; N, 18.49 ; *Expérimentales* : C, 57.94 ; H, 5.72 ;

5 N, 18.04

Masse : 455 (MH⁺)

IR (KBr) : 2837, 1647, 1597, 1323

RMN 1H (CDCl₃) : 2.71 (m, 4H) ; 3.33 (s, 2H) ; 3.46 (M, 8H) ; 3.83 (M, 4H) ; 6.82 (dd, 4H) ; 8.13 (m, 4H).

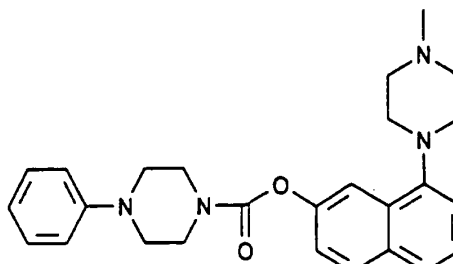
10 **18** : le composé **18** est préparé suivant la procédure décrite précédemment pour la préparation **13** à partir des intermédiaires **17A** (1.75 g, 6 mmol) et **16A** (1.21 g, 5 mmol), de carbonate de potassium (1.7 g, 12.5 mmol) et d'iodure de potassium (83 mg, 0.5 mmol) dans la méthyléthylcétone (150 ml).

15 Le brut réactionnel est adsorbé sur silice puis purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 111 mg (Rdt 4 %)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.43 (s, 3H) ; 2.76 (M, 4H) ; 3.12 (M, 4H) ; 3.45 (M, 4H) ; 3.84 (m, 4H) ; 4.90 (s, 2H) ; 6.80 (d, 2H) ; 7.11-7.78 (m, 6H) ; 8.13 (d, 2H).

20 **EXEMPLE 19** 4 - phénylpipérazin - 1 - yloate de 8 - (4 - méthyl pipérazin - 1 - yl) naphthalèn - 2 - yle



19

19A : 1-chloroformyl-4-phényl pipérazine

Une solution de 1-phénylpipérazine (237 μ l, 1.55 mmol) et de triéthylamine (215 μ l, 1.55 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 ml) est ajoutée à une solution de triphosgène (155 mg, 0.52 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote.

5 Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Après 30 minutes, il est dilué avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées.

10 Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 336 mg (Rdt 96 %)

Analyse Élémentaire pour $C_{11}H_{14}ClN_2O$

Calculées : C, 58.80 ; H, 5.83 ; N, 12.47 ; *Expérimentales* : C, 58.90 ; H, 5.91 ;

15 N, 12.30

Masse : 225 (MH⁺), 189, 163

IR (KBr) : 2826, 1728, 1599, 1496, 1410

RMN 1H (CDCl₃) : 3.23 (m, 4H) ; 3.84 (m, 4H) ; 6.92-6.99 (m, 3H) ; 7.27-7.37 (m, 2H).

20 **19** : Une solution de **16A** (205 mg ; 0.85 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 ml) est cannulée sur une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 37 mg, 0.92 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 ml) à 0°C et sous atmosphère d'azote. Après 15 minutes, le mélange réactionnel est cannulé sur une solution de **19A** (190 mg, 0.85 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 ml) puis il est ramené à température ambiante et agité 15 minutes.

25 La solution est alors diluée avec de l'eau puis extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées, concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniaque.

30 *Masse obtenue* : 301 mg (Rdt 70 %)

Le fumarate est préparé par addition de 0.9 équivalent d'acide fumarique sur une solution de la base dans le méthanol. Il est ensuite cristallisé dans l'éther éthylique.

Analyse Élémentaire pour $C_{26}H_{30}N_4O_2 \cdot 1.3x C_4H_4O_4$

Calculées : C, 62.51 ; H, 6.26 ; N, 9.35 ; Expérimentales : C, 64.95 ; H, 6.06 ;

5 N, 9.72

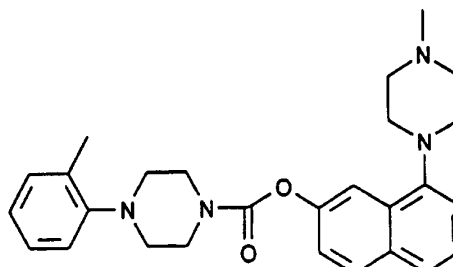
Masse : 431 (MH⁺), 243, 191, 163, 136

IR(KBr) : 3439, 1717, 1597, 1414, 1225

RMN 1H (DMSO) : 2.39 (s, 3H) ; 2.78 (M, 4H) ; 3.05 (M, 4H) ; 3.24 (M, 4H) ; 3.62 (M, 2H) ; 3.79 (M, 2H) ; 6.58 (s, 2H) ; 6.79-7.94 (m, 11H).

10 *Point de fusion : 206°C*

EXEMPLE 20 4-o-totylpipérazin - 1 - yloate de 8 - (4 - méthyl pipérazin - 1 -yl) naphtalèn - 2 - yle.



20

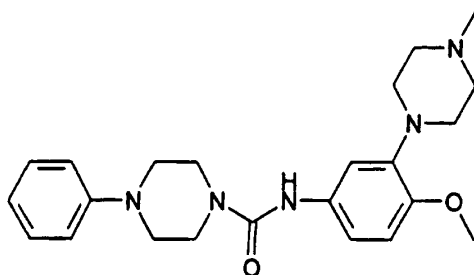
15 Le composé **20** est préparé suivant la procédure décrite précédemment pour la préparation de **15** à partir de **15A** (430 mg, 1.8 mmol), **16A** (436 mg, 1.8 mmol), d'hydruure de sodium (60 %, 80 mg, 2 mmol), dans le tétrahydrofurane (30 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 *Masse obtenue : 664 mg (Rdt 83 %)*

RMN 1H (CDCl₃) : 2.36 (s, 3H) ; 2.42 (s, 3H) ; 2.72 (M, 4H) ; 2.98 (M, 4H) ; 3.14 (M, 4H) ; 3.80 (M, 4H) ; 7.00-7.41 (m, 7H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.82 (d, 1H) ; 7.89 (d, 1H).

EXEMPLE 21 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénylpipérazin-1-ylamide

**21**

Le composé **21** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 3 à partir des réactifs suivants : triphosgène (200 mg, 0.68 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (447 mg, 2.02 mmol) ; triéthylamine (820 µl, 5.90 mmol) ; 1-phénylpipérazine (310 ml, 2.02 mmol) ; tétrahydrofurane (15 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (98/2/1) à (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 92 mg (Rdt 12 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₃H₃₁N₅O₂·C₄H₄O₄·H₂O

Calculées, C, 59.66 ; H, 6.86 ; N, 12.88 ; Expérimentales, C, 59.62 ; H, 6.79 ; N, 12.89

Masse (DCI/NH₃) : 410 (MH⁺), 248, 163

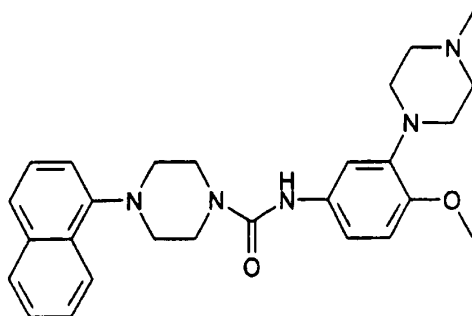
IR (KBr) : 3395,2955,2835,1707,1637,1599,1500.

RMN ¹H (DMSO) : 2.35 (s, 3H) ; 2.65 (m, 4H) ; 2.99 (m, 4H) ; 3.14 (m, 4H) ; 3.57 (m, 4H) ; 3.72 (s, 3H) ; 6.58 (s, 2H) ; 6.79-7.27 (m, 8H) ; 8.39 (s, 1H).

Point de fusion : 112°C

EXEMPLE 22 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(1-naphtyl)pipérazin-1-ylamide

36



22

Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (520 mg, 2.35 mmol) et de triéthylamine (325 μ l, 2.35 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) est cannulée lentement sur une solution de triphosgène (235 mg, 0.78 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20 mn avant d'être cannulé sur une suspension de 1-(1-naphtyl)pipérazine (500 mg, 2.35 mmol) et triéthylamine (235 μ l, 2.35 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml). Après 2 h à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 910 mg (Rdt 84 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{27}H_{33}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.6H_2O$

Calculées, C, 63.49 ; H, 6.56 ; N, 11.94 ; Expérimentales, C, 63.16 ; H, 6.65 ; N, 11.58

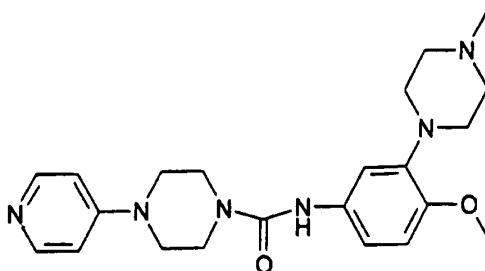
Masse (DCI/ NH_3) : 460 (MH^+), 248, 213.

IR (KBr) : 3375, 1686, 1608, 1500.

RMN ^1H (DMSO) : 2.37 (s, 3H) ; 2.68 (M, 4H) ; 3.03 (M, 8H) ; 3.75 (M, 7M) ; 6.59 (s, 2H) ; 6.82 (d, 8.7Hz, 1H) ; 6.85-7.19 (m, 3H) ; 7.41-7.66 (m, 4H) ; 7.91 (m, 1H) ; 8.20 (m, 1H) ; 8.43 (s, 1H).

Point de fusion : 130°C

5 **EXEMPLE 23** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(pyridin-4-yl)pipérazin-1-ylamide



10

23

Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (546 mg, 2.47 mmol) et de triéthylamine (345 μl , 2.47 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) est cannulée lentement sur une solution de triphosgène (245 mg, 0.82 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml) sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20 mn avant l'ajout de la 1-(pyridin-4-yl)pipérazine (403 mg, 2.47 mmol) et la triéthylamine (345 μl , 2.47 mmol) diluées dans le dichlorométhane (10 ml). Après 2 h à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau et la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 762 mg (Rdt 77 %)

25 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{22}H_{30}N_6O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculées, C, 57.82 ; H, 7.63 ; N, 15.56 ; Expérimentales, C, 57.32 ; H, 7.06 ;
N, 15.30

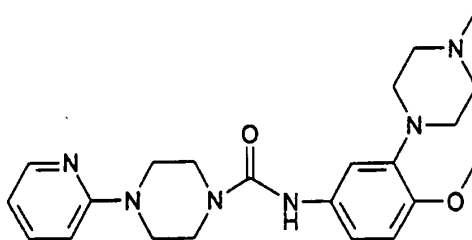
Masse (DCI/NH₃) : 411 (MH⁺), 248, 222, 164.

5 IR (Kbr) : 3306, 1664, 1641, 1535, 1514, 1348, 1250.

RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s, 3H) ; 2.63 (m, 4H) ; 2.98 (m, 4H) ; 3.43 (m, 4H) ;
3.58 (m, 4H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.57 (s, 2H) ; 6.79-7.12 (m, 5H) ; 8.20 (d, 6.2Hz, 2H) ;
8.72 (s, 1H).

Point de fusion : 199°C

10 **EXEMPLE 24** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(pyridin-2-yl)pipérazin-1-ylamide



15

24

Le composé **24** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à
partir des réactifs suivants : triphosgène (210 mg, 0.71 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-
méthylpipérazin-1-yl)aniline (481 mg, 2.17 mmol) ; triéthylamine (2 x 300 µl,
20 4.34 mmol) ; 1-(pyridin-2-yl)pipérazine (330 ml, 2.17 mmol) ; dichlorométhane (40 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis
(90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 743 mg (Rdt 83 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique
25 pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{35}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.37H_2O$

Calculées, C, 58.45 ; H, 6.74 ; N, 15.73 ; Expérimentales, C, 58.58 ; H, 6.82 ; N, 15.24

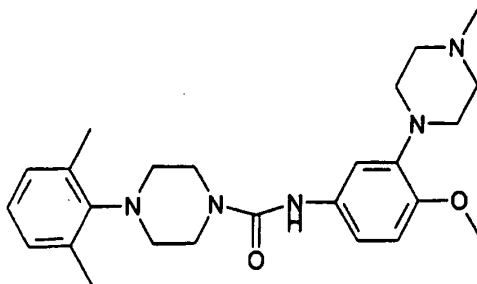
Masse (DCI/NH₃) : 411 (MH⁺), 248, 164 .

IR (Kbr) : 3366, 2837, 1707, 1639, 1595, 1510.

5 RMN 1H (DMSO) : 2.36 (s, 3H) ; 2.67 (M, 4H) ; 2.99 (M, 4H) ; 3.52 (M, 8H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.58 (s, 2H) ; 6.67 (dd, 5.0 et 6.9 Hz, 1H) ; 6.83 (m, 2H) ; 7.07 (m, 2H) ; 7.56 (m, 1H) ; 8.12 (m, 1H) ; 8.39 (s, 1H).

Point de fusion : 110°C

10 **EXEMPLE 25** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,6-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide



25

15 Le composé **25** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (235 mg, 0.79 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (525 mg, 2.38 mmol) ; triéthylamine (2 x 367 µl, 5.24 mmol) ; 1-(2,6-diméthylphényl)pipérazine (453 mg, 2.38 mmol) ; dichlorométhane (40 ml).

20 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 656 mg (Rdt 63 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

25 Analyse Élémentaire pour : C₂₅H₃₅N₅O₂-C₄H₄O₄

Calculées, C, 62.91 ; H, 7.10 ; N, 12.65 ; Expérimentales, C, 62.74 ; H, 7.31 ; N, 12.86

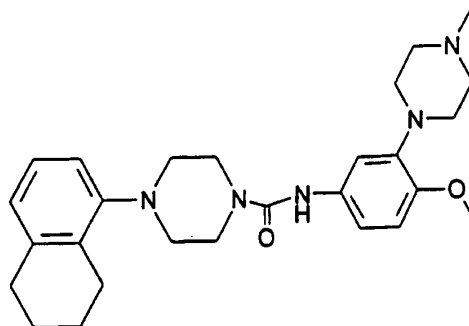
Masse : (DCI/NH₃) : 438 (MH⁺), 294, 248, 191.

IR (Kbr) : 3366, 2949, 2829, 1701, 1637, 1585, 1510.

5 RMN 1H (DMSO) : 2.26 (s, 6H) ; 2.31 (s, 3H) ; 2.61 (M, 4H) ; 2.98 (M, 8H) ; 3.50 (M, 4H) ; 3.71 (s, 3H) ; 6.55 (s, 2H) ; 6.78 (d, 8.6Hz, 1H) ; 6.91-7.10 (m, 5H) ; 8.31 (s, 1H).

Point de fusion : 172°C

EXEMPLE 26 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-
10 (5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-1-yl)pipérazin-1-ylamide



26

15 **26A** : 1-(5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-1-yl)pipérazine

La 5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-1-ylamine (1.4 ml, 15 mmol) est portée au reflux du butan-1-ol (50 ml) en présence du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine (2.68 g, 15 mmol) et de carbonate de sodium (800 mg, 7.5 mmol). Après 48 h, le mélange réactionnel est concentré et imprégné sur silice avant d'être purifié par
20 chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniac.

Masse obtenue : 745 mg (Rdt 22 %)

RMN 1H (DMSO) : 1.68 (t, 3.2 Hz, 4H) ; 2.67 (t, 6.6 Hz, 4H) ; 2.81 (t, 4.5 Hz, 4H) ; 2.97 (t, 3.7 Hz, 4H) ; 5.33 (se, 2H) ; 6.83 (m, 2H) ; 7.04 (m, 1H).

26 : le composé **26** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (181 mg, 0.61 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (405 mg, 1.83 mmol) ; triéthylamine (2 x 253 µl, 3.66 mmol) ; 1-(5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-1-yl)pipérazine (**26A**) (418 mg, 1.83 mmol) ; dichlorométhane (40 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 799 mg (Rdt 94 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{27}H_{37}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.4H_2O$

Calculées, C, 63.44 ; H, 7.18 ; N, 11.93 ; Expérimentales, C, 63.54 ; H, 7.22 ; N, 12.13

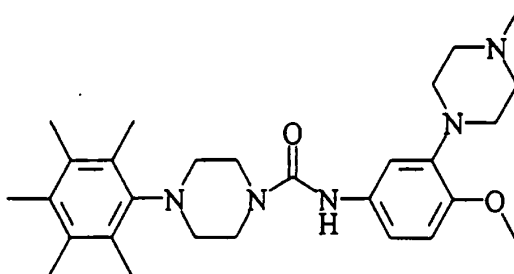
Masse (DCI/NH₃) : 464(MH⁺), 294, 248, 217.

IR (Kbr) : 3414, 2934, 2837, 1637, 1604, 1508.

RMN ¹H (DMSO) : 1.71 (M, 4H) ; 2.35 (s, 3H) ; 2.72 (M, 12H) ; 2.99 (M, 4H) ; 3.56 (M, 4H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.58 (s, 2H) ; 6.83 (m, 3H) ; 7.06 (m, 3H) ; 8.36 (s, 1H).

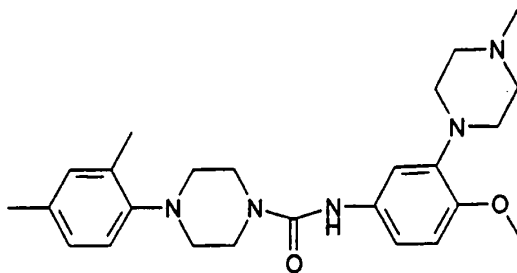
Point de fusion : 95°C

EXEMPLE 27 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(1,2,3,4,5,6-hexaméthylphényl)pipérazin-1-ylamide



Le composé **27** est préparé suivant la procédure utilisée pour le composé **23** à partir de la 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline et de la 1-(1,2,3,4,5,6-hexaméthylphényl)pipérazine.

EXEMPLE 28 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide

**28**

Le composé **28** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (226 mg, 0.76 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (504 mg, 2.28 mmol) ; triéthylamine (2 x 315 μ l, 4.56 mmol) ; 1-(2,4-diméthylphényl)pipérazine (433 mg, 2.28 mmol) ; dichlorométhane (40 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 230 mg (Rdt 23 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{35}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.18H_2O$

Calculées, C, 62.55 ; H, 7.12 ; N, 12.58 ; Expérimentales, C, 62.22 ; H, 7.18 ;

N, 12.35

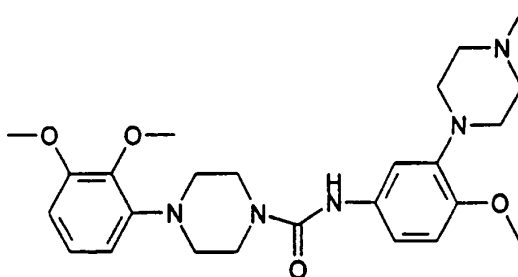
Masse (DCI/NH₃) : 438 (MH⁺), 248, 191.

IR (Kbr) : 3339, 2945, 2847, 2810, 1662, 1606, 1510, 1246.

RMN ^1H (DMSO) : 2.20 (s, 3H) ; 2.23 (s, 3H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.63 (M, 4H) ; 2.77 (M, 4H) ; 2.97 (M, 4H) ; 3.54 (M, 4H) ; 3.71 (s, 3H) ; 6.56 (s, 2H) ; 6.79 (d, 8.7Hz, 1H) ; 6.92-7.10 (m, 5H) ; 8.34 (s, 1H).

Point de fusion : 200°C

5 **EXEMPLE 29** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3,4-diméthoxyphényl)pipérazin-1-ylamide



10

29

29A : 1-(2,3-diméthoxyphényl)pipérazine :

Une solution de Butyllithium (26 ml, 1.6 M dans l'hexane, 42 mmol) est ajoutée goutte à goutte sur une solution de pipérazine (3.446 g, 40 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 2 h. Une solution de 1,2,3-triméthoxybenzène (6.72 g, 40 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) est ensuite additionnée puis le mélange est porté à reflux pendant 12 h. Après avoir été refroidi à température ambiante, il est finalement versé sur une solution 1N d'acide chlorhydrique et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite basifiée avec une solution 3N d'hydroxyde de soude et extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Ces dernières phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. La purification finale se fait par chromatographie éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniac.

20

25

Masse obtenue : 1.63 g (Rdt 18 %)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.02 (s, 1H) ; 3.03 (M, 8H) ; 3.82 (s, 3H) ; 3.83 (s, 3H) ; 6.57 (m, 2H) ; 6.94 (t, 4.0 Hz, 1H).

22 : Le composé **22** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (240 mg, 0.81 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (534 mg, 2.41 mmol) ; triéthylamine (2 x 333 μl , 4.82 mmol) ; 1-(2,3-diméthoxyphényl)pipérazine (**29A**) (538 mg, 2.41 mmol) ; dichlorométhane (40 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 879 mg (Rdt 78 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculées, C, 59.48 ; H, 6.71 ; N, 11.96 ; Expérimentales, C, 59.49 ; H, 6.85 ;

N, 12.12

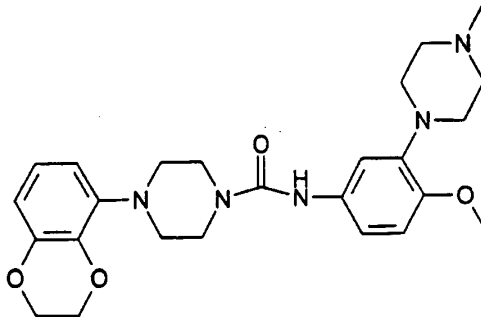
Masse (DCI/NH_3) : 470 (MH^+), 248, 223.

IR (KBr) : 3354, 2932, 2849, 1672, 1510, 1234.

RMN ^1H (DMSO) : 2.32 (s, 3H) ; 2.63 (M, 4H) ; 2.96 (M, 8H) ; 3.54 (M, 4H) ; 3.70 (s, 6H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.54 (s, 2H) ; 6.57 (d, 6.6Hz, 1H), 6.66-7.09 (m, 5H) ; 8.33 (s, 1H).

Point de fusion : 184°C

EXEMPLE 30 Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(benzodioxan-5-yl)pipérazin-1-ylamide



Le composé **30** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (164 mg, 0.55 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (370 mg, 1.66 mmol) ; triéthylamine (2 x 230 µl, 3.32 mmol) ; 1-(benzodioxan-5-yl)pipérazine (EP-0 574 313) (366 mg, 1.66 mmol) ;
5 dichlorométhane (40 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 613 mg (Rdt 79 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique
10 pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{33}N_5O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.6H_2O$

Calculées, C, 58.60 ; H, 6.48 ; N, 11.78 ; Expérimentales, C, 58.82 ; H, 6.72 ;
N, 11.29

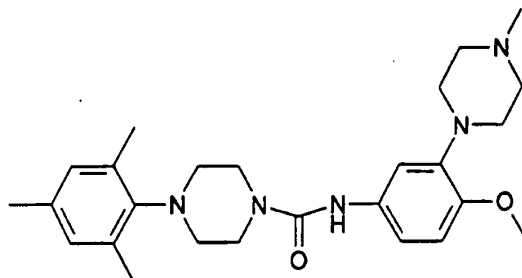
Masse (DCI/NH₃) : 468 (MH⁺), 248, 221, 108.

15 IR (Kbr) : 3414, 1637, 1599, 1510 .

RMN ¹H (DMSO) : 2.36 (s, 3H) ; 2.67 (M, 4H) ; 2.97 (M, 8H) ; 3.54 (M, 4H) ;
3.73 (s, 3H) ; 4.24 (M, 4H) ; 6.48-6.58 (m, 4H) ; 6.69-7.11 (m, 2H) ; 7.06-7.11 (m, 2H) ;
8.35 (s, 1H).

Point de fusion : 120-121°C

20 **EXEMPLE 31** Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazin-1-ylamide



31

25 **31A** : 1-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazine

Le composé **31A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **26A** à partir des réactifs suivants : 2,4,6-triméthylaniline (4.8 ml, 34 mmol) ; chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine (6.05 g, 34 mmol) ; carbonate de sodium (1.8 g, 17 mmol) ; butan-1-ol (75 ml). Le brut réactionnel, après avoir été imprégné sur silice, est purifié
5 par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniac.

Masse obtenue : 3.79 g (Rdt 55 %)

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.23 (s, 3H) ; 2.29 (s, 6H) ; 3.01 (m, 8H) ; 3.33 (se, 1H) ;
6.81 (s, 2H).

10 **31** : Le composé **31** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (218 mg, 0.74 mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (490 mg, 2.21 mmol) ; triéthylamine (2 x 305 µl, 4.41 mmol) ; 1-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazine (**31A**) (450 mg, 2.21 mmol) ;
dichlorométhane (40 ml).

15 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniac.

Masse obtenue : 622 mg (Rdt 63 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

20 Analyse Élémentaire pour : C₂₆H₃₇N₅O₂·C₄H₄O₄

Calculées, C, 63.47 ; H, 7.28 ; N, 12.34 ; Expérimentales, C, 63.24 ; H, 7.53 ;
N, 12.52

Masse (DCI/NH₃) : 452 (MH⁺), 248, 205.

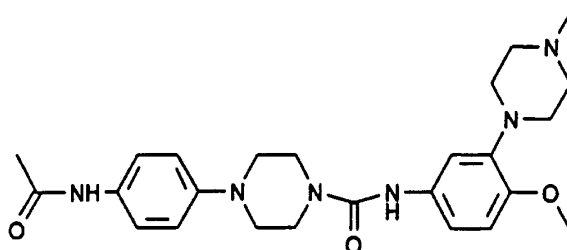
IR (KBr) : 3356, 2949, 2829, 1637, 1518, 1250, 1215.

25 RMN ¹H (DMSO) : 2.17 (s, 3H) ; 2.24 (s, 6H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.62 (M, 4 H) ;
2.98 (M, 8H) ; 3.51 (M, 4H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.58 (s, 2H) ; 6.80 (m, 3H) ; 7.04-7.13 (m,
2H) ; 8.33 (s, 1H).

Point de fusion : 171°C

EXEMPLE 32 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-
30 (p-acétylaminophényl)pipérazin-1-ylamide

47



32

5 L'anhydride acétique (250 ml, 2.65 mmol) est ajouté à une solution du composé **2** (634 mg, 1.49 mmol) dans la pyridine (20 ml) à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 12 h. La pyridine est évaporée puis le brut est dilué dans le toluène et évaporé à nouveau avant d'être imprégné sur silice et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10 Masse obtenue : 538 mg (Rdt 77 %)

Analyse Élémentaire pour : $C_{25}H_{34}N_6O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculées, C, 57.99 ; H, 6.71 ; N, 13.99 ; Expérimentales, C, 58.01 ; H, 6.84 ; N, 13.88

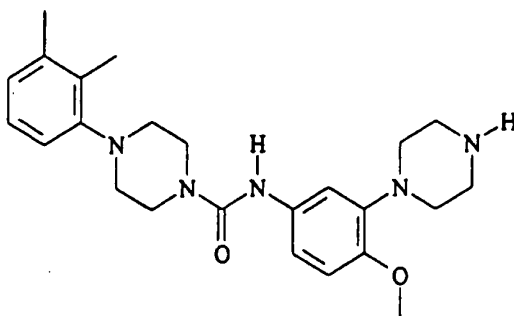
Masse (DCI/NH₃) : 467(MH⁺), 248, 220, 177.

15 IR (KBr) : 3364, 1643, 1604, 1514.

RMN ¹H (DMSO) : 2.01 (s, 3H) ; 2.38 (s, 3H) ; 2.69 (m, 4H), 3.05 (m, 4H) ; 3.18 (s, H₂O) ; 3.57 (m, 4H) ; 3.74 (s, 3H) ; 6.59 (s, 2H) ; 6.80-7.14 (m, 5H) ; 7.45 (d, 8.9Hz, 2H) ; 8.40 (s, 1H) ; 9.73 (s, 1H).

Point de fusion : 178°C

20 **EXEMPLE 33** Hémifumarate du N-[4-méthoxy-3-(pipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide

**33****33A** : La 2-(pipérazin-1-yl)-4-nitroanisole

5 La 2-(pipérazin-1-yl)anisole (5,1 g ; 26 mmol) est lentement acidifiée avec 6 ml d'acide sulfurique (5N) puis déshydraté par évaporation sous pression réduite. L'acide sulfurique concentré est ensuite ajouté (22 ml) très lentement (25 min) et le milieu réactionnel est agité jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Le nitrate de potassium (3.1 g ; 31 mmol) est ajouté sur 35 minutes par petites portions. La réaction
10 est agitée 4 heures. La solution est ensuite versée sur de la glace et neutralisée par ajout de carbonate de sodium (jusqu'à pH~7-8). Le dérivé nitré est extrait de la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (4 x 80 ml), séché sur sulfate de magnésium et purifié par chromatographie-éclair avec un gradient d'éluant (2 à 5 % de méthanol dans du dichlorométhane en présence de 0.5 % d'ammoniaque).

15 Masse obtenue : 5,7 g (93 %)

¹H-RMN (200MHz, dms_o-d₆) d : 7,90 (dd, 1H, 2.8 et 9Hz) ; 7,62 (d, 1H, 2.8Hz) ; 7,14 (d, 1H, 9Hz) ; 3,93 (s, 3H) ; 2,93 (brs, 4H) ; 2,83 (brs, 4H).

33B : La 2-(N-tert-butoxycarbonylpipérazin-1-yl)-4-nitroanisole

L'amine **33A** (5,7 g ; 24 mmol) est dissoute dans du dichlorométhane (48 ml) sous atmosphère inerte d'azote à température ambiante en présence de triéthylamine (3,7 ml ; 26 mmol). Le di-tert-butyldicarbonate (5,7 g ; 26 mmol) est ajouté lentement, dilué dans du dichlorométhane. La réaction est immédiate. Le mélange réactionnel est dilué dans du dichlorométhane, lavé avec une solution de chlorure d'ammonium saturée et séché sur sulfate de magnésium. Le composé **33B** est purifié par filtration sur silice en
25 éluant abondamment avec du dichlorométhane pur (pour enlever le di-tert-

butyldicarbonate résiduel) puis avec une solution 3 % de méthanol dans le dichlorométhane.

Masse obtenue : 5,1 g (60 %)

5 ¹H-RMN (200MHz, dmso-d₆) d : 7,93 (dd, 1H, 2.8 et 9Hz) ; 7,62 (d, 1H, 2.8Hz) ; 7,15 (d, 1H, 9Hz) ; 3,93 (s, 3H) ; 3,43 (brs, 4H) ; 2,97 (brs, 4H) ; 1,41 (s, 9H).

33C : La 2-(N-tert-butoxycarbonylpipérazin-1-yl)-4-aminoanisole

Le composé 33B (5,1 g ; 15 mmol) est dissous dans de l'éthanol (48 ml) sous atmosphère inerte d'azote en présence d'une quantité catalytique de nickel de Raney. L'hydrazine (3,6 ml) est ajouté lentement pré-diluée dans un peu d'éthanol. La réaction
10 est chauffée à 50°C pendant 3 heures et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'aniline est purifiée par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (ammoniaque-méthanol-dichlorométhane = 1-5-95).

Masse obtenue : 3,9 g (83 %)

15 ¹H-RMN (200MHz, dmso-d₆) d : 6,62 (d, 1H, 8Hz) ; 6,25-6,10 (m, 2H) ; 4,56 (s, 2H, NH₂) ; 3,64 (s, 3H) ; 3,42 (brs, 4H) ; 2,83 (brs, 4H) ; 1,41 (s, 9H).

33D : le N-[4-méthoxy-3-(4-tert-butoxycarbonylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide

Le dérivé 33D est préparé selon la même procédure décrite pour 23 à partir des réactifs suivants: 33C (1 g ; 3,2 mmol) ; 1-(2,3-xylyl)pipérazine (912 mg ; 4,8 mmol) ;
20 triéthylamine (0,9 ml ; 6,5 mmol) ; triphosgène (318 mg ; 1 mmol) ; dichlorométhane (25 ml).

Masse obtenue : 1,1 g (65 %)

25 ¹H-RMN (200MHz, dmso-d₆) d : 8,34 (s, 1H, NH) ; 7,15-6,7 (m, 6H) ; 3,71 (s, 3H) ; 3,54 (brs, 4H) ; 3,42 (brs, 4H) ; 2,84 (brs, 4H) ; 2,76 (brs, 4H) ; 2,19 (s, 3H) ; 2,17 (s, 3H) ; 1,35 (s, 9H).

33 : Le dérivé 33D (1,1 g ; 2,1 mmol) est dissous dans 60 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte d'azote à température ambiante et l'acide trifluoroacétique (10,2 ml) est ajouté. La réaction est agitée 1 heure puis basifiée avec de la soude 0,5M. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de
30 sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le produit

final est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient d'éluants (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque de 98-2-0,5 à 96-4-0,5).

Masse obtenue : 641 mg (71 %)

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, dmso- d_6) δ : 8,36 (s, 1H, NH) ; 7,15-6,7 (m, 6H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,58 (brs, 4H) ; 3,82 (brs, 12H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,21 (s, 3H).

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, dmso- d_6) δ : 8,39 (s, 1H, NH) ; 7,15-6,7 (m, 6H) ; 6,42 (s, fumarate) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,58 (brs, 4H) ; 3,00 (brs, 8H) ; 2,79 (brs, 4H) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,20 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{24} \text{H}_{33} \text{N}_5 \text{O}_2$; 0,5 $\text{C}_4 \text{H}_4 \text{O}_4$

Calculée C=64.84 ; H=7.32 ; N=14.54

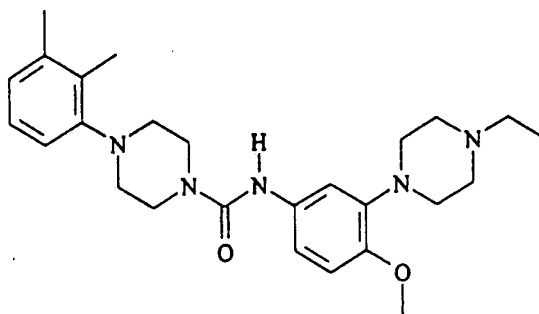
Trouvée C=64.52 ; H=7.31 ; N=14.43

IR(KBr) : 3269, 1633, 1604, 1533, 1510, 1473, 1200.

DCI(NH_3) : 424 (MH^+), 191 (base).

R_f : 0.2 (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque = 85-15-1)

EXEMPLE 34 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-éthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide



L'amine **33** (613 mg, 1,44 mmol) est dissoute dans du DMF (10 ml) et le bromoéthane (0,11 ml ; 1,44 mmol) est ajouté. Du carbonate de césium (470 mg ;

1,44 mmol) est introduit et l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant

1 jour. Le solvant est évaporé sous pression réduite (<1 mmHg), le résidu est repris au dichlorométhane, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et séché sur sulfate de magnésium. Le produit est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange de méthanol (8 %) et d'ammoniaque (0,5 %) dans le dichlorométhane.

5 Masse obtenue : 427 mg (65 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

¹H-RMN (200MHz, dmso-d₆) d : 8,35 (s, 1H, NH) ; 7,15-6,7 (m, 6H) ; 6,54 (s, fumarate) ; 3,71 (s, 3H) ; 3,56 (brs, 4H) ; 2,98 (brs, 4H) ; 2,78 (brs, 4H) ; 2,63 (brs, 4H) ; 2,55-2,4 (m, 2H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,19 (s, 3H) ; 1,05 (t, 3H, 7Hz).

Analyse élémentaire pour : C₂₆ H₃₇ N₅ O₂ ; 0,5 C₄ H₄ O₄ ; 0,75 H₂ O

Calculée C=64.28 ; H=7.80 ; N=13.39

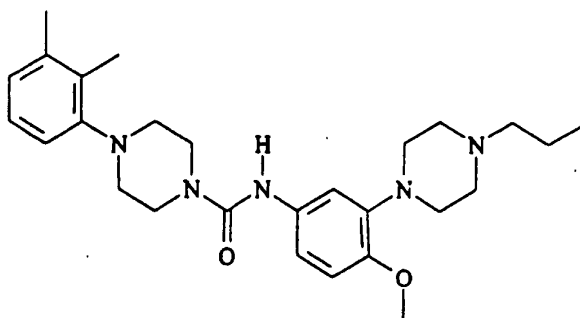
Trouvée C=64.38 ; H=7.59 ; N=13.29

IR(KBr) : 3431, 1637, 1580, 1541, 1518, 1234.

15 DCI(NH₃) : 452 (MH⁺, base).

Rf : 0.65 (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque = 86-14-1)

EXEMPLE 35 Hémifumarate du N- [4- méthoxy - 3 - (4- propylpipérazin - 1 - yl) phényl] - 4 - (2,3- diméthylphényl) pipérazin - 1 - ylamide



35

20

Le dérivé **35** est préparé selon la même procédure décrite pour **34** à partir des réactifs suivants: **33** (800 mg ; 1,8 mmol) ; 1-bromopropane (0,16 ml g ; 1,8 mmol) ; carbonate de césium (586 mg ; 1,8 mmol) ; DMF (13 ml).

25

Masse obtenue : 547 mg (65 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

¹H-RMN (200MHz, dms_o-d₆) d : 8,37 (s, 1H, NH) ; 7,2-6,75 (m, 6H) ; 6,57 (s, fumarate) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,57 (brs, 4H) ; 2,97 (brs, 4H) ; 2,79 (brs, 4H) ; 2,60 (brs, 4H) ; 2,38 (t, 2H, 7.2Hz) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,20 (s, 3H) ; 1,49 (q, 2H, 7.2Hz) ; 0,88 (t, 3H, 7.2Hz).

Analyse élémentaire pour : C₂₇ H₃₉ N₅ O₂ ; 0,5 C₄ H₄ O₄ ; 0,5 H₂ O

Calculée C=65.39 ; H=7.95 ; N=13.15

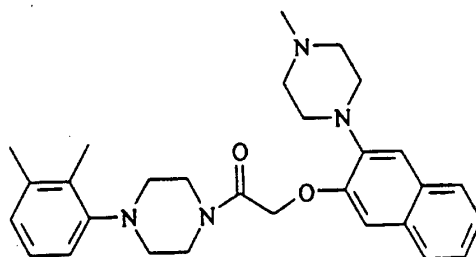
Trouvée C=65.53 ; H=7.87 ; N=13.05

IR(KBr) : 3300, 2964, 1833, 1643, 1604, 1539, 1508, 1234.

DCL(NH₃) : 466 (MH⁺), 276 (base).

R_f : 0.71 (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque = 90-10-1)

EXEMPLE 36 Fumarate de la 2-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



36

36A : 2-chloro-1-[4-(2,3-xylyl)pipérazin-1-yl]éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (1.47 ml, 18.5 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 1-(2,3-xylyl)pipérazine (3.2 g, 16.8 mmol) et de carbonate de calcium (5g, 50 mmol) dans la méthyléthylcétone (40 ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h 30 puis il est filtré sur célite. La célite est rincée plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle et une solution de soude 3M. Les

deux phases du filtrat sont ensuite séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée.

Masse obtenue : 4.017g (Rdt 90 %)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.24 (s, 3H) ; 2.27 (s, 3H) ; 2.87 (M, 4H) ; 3.67 (M, 4H) ;
5 4.11 (s, 2H) ; 6.75-7.11 (m, 3H).

36B : 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2-ol

Le 3-aminonaphthalène-2-ol (5 g, 31.4 mmol) est porté au reflux du butan-1-ol (100 ml) en présence du chlorhydrate de la 2-chloro-N-(chloroéthyl)-N-méthyléthanamine (6.05 g, 31.4 mmol) et de carbonate de sodium (1.7 g, 16 mmol).
10 Après 48 h, le mélange réactionnel est concentré et imprégné sur silice avant d'être purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (93/7/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniac.

Masse obtenue : 3.8 g (Rdt 50 %).

RMN 1H (DMSO) : 2.24 (s, 3H) ; 2.50 (M, 4H) ; 3.09 (M, 4H) ; 7.11 (s, 1H) ;
15 7.16-7.27 (M, 3H) ; 7.57 (m, 1H) ; 7.66 (m, 1H) ; 9.65 (s, 1H).

36 : le composé **36A** (624 mg, 12.75 mmol) et le composé **36B** (556 mg ; 2.29 mmol) sont agités à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (15 ml) en présence de carbonate de césium (1.87 g, 5.73 mmol) pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois
20 avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées trois fois avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniac.

Masse obtenue : 827 mg (Rdt 77 %)

25 Analyse élémentaire pour C₂₉H₃₆N₄O₄·C₄H₄O₄

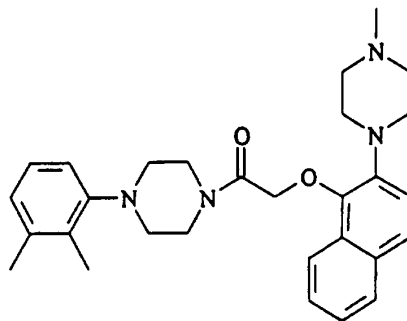
Calculées : C, 67.33 ; H, 6.85 ; N, 9.52 ; Expérimentales : C, 67.01 ; H, 6.89 ;
N, 9.42

IR (KBr) : 3433, 2910, 2855, 1710, 1677, 1657, 1479.

RMN 1H (DMSO) : 2.18 (s, 3H) ; 2.20 (s, 3H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.66 (M, 4H) ;
30 2.76 (M, 2H) ; 2.86 (M, 2H) ; 3.19 (M, 4H) ; 3.65 (M, 4H) ; 4.98 (s, 2H) ; 6.56 (s, 2H) ;
6.87 (m, 2H) ; 7.01 (d, 7.6Hz, 1H) ; 7.27 (m, 4H) ; 7.67 (m, 2H).

Point de fusion : 186°C

EXEMPLE 37 Fumarate de la 2-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-1-yloxy]-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



5

37

37A : 2-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-1-ol

Le chlorhydrate du 2-aminonaphtalèn-1-ol (3 g, 15.3 mmol) est porté au reflux du butan-1-ol (150 ml) en présence du chlorhydrate de la 2-chloro-N-(chloroéthyl)-N-méthyléthanamine (2.95 g, 15.3 mmol) et de carbonate de sodium (2.44 g, 23 mmol).
Après 48 h, le mélange réactionnel est concentré et imprégné sur silice avant d'être purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque

Masse obtenue : 1.12 g (Rdt 30 %).

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.38 (s, 3H) ; 2.67 (M, 4H) ; 3.02 (M, 4H) ; 7.20-7.76 (m, 5H) ; 8.28 (d, 8.3Hz, 1H).

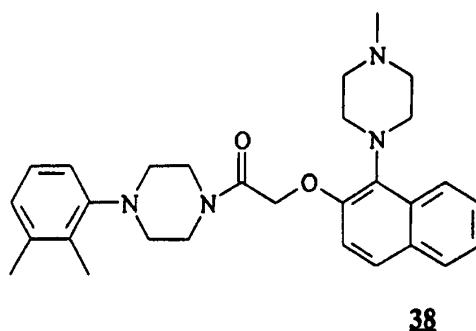
37 : le composé **36A** (396 mg, 1.49 mmol) et le composé **37A** (308 mg ; 1.28 mmol) sont agités à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (15 ml) en présence de carbonate de césium (1.03 g, 3.2 mmol) pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées trois fois avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 392 mg (Rdt : 65 %)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.25 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.34 (s, 3H) ; 2.59 (M, 4H) ; 2.91 (M, 4H) ; 3.26 (M, 4H) ; 3.67 (M, 2H) ; 3.88 (M, 2H) ; 4.99 (SAB, 2H) ; 6.86 (d, 7.8Hz, 1H) ; 6.92 (d, 7.1Hz, 1H) ; 7.05 (d, 7.7Hz, 1H) ; 7.11-7.47 (m, 4H) ; 8.33 (d, 8.3Hz, H).

5 **EXEMPLE 38** Fumarate de la 2-[1-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-yloxy]-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



10

38A : 1-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-2-ol

Le chlorhydrate du 1-aminonaphtalèn-2-ol (5 g, 25.6 mmol) est porté au reflux du butan-1-ol (100 ml) en présence du chlorhydrate de la 2-chloro-N-(chloroéthyl)-N-méthyléthanamine (4.9 g, 25.6 mmol) et de carbonate de sodium (5.4 g, 51 mmol). Après 48 h, le mélange réactionnel est concentré et imprégné sur silice avant d'être purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (93/7/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniacque.

Masse obtenue : 4.35 g (Rdt 70 %)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.29 (m, 2H) ; 2.41 (s, 3H) ; 2.91 (M, 4H) ; 3.86 (M, 2H) ; 7.20-7.42 (m, 3H) ; 7.62 (d, 8.8Hz, 1H) ; 7.76 (d, 8.1Hz, 1H) ; 8.03 (d, 8.2Hz, 1H).

38 : le composé **36A** (477 mg, 1.79 mmol) et le composé **38A** (370 mg ; 1.52 mmol) sont agités à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (15 ml) en présence de carbonate de césium (1.25 g, 3.82 mmol) pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées trois fois avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de

25

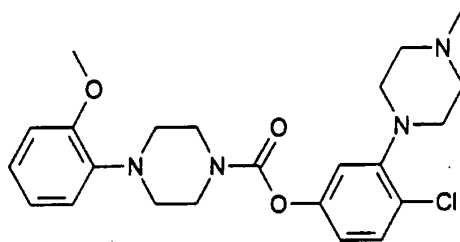
magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 615 mg (Rdt : 86 %)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.04 (M, 2H) ; 2.23 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.41 (s, 3H) ;
5 2.47 (M, 2H) ; 2.87 (M, 8H) ; 3.65 (M, 2H) ; 3.81 (M, 2H) ; 4.84 (s, 2H) ; 6.82 (d, 7.8Hz, 1H) ; 6.91 (d, 7.1Hz, 1H) ; 7.05 (t, 7.7Hz, 1H) ; 7.28-7.52 (m, 3H) ; 7.66 (d, 9.1Hz, 1H) ; 7.75 (d, 7.8Hz, 1H) ; 8.42 (d, 8.4Hz, 1H).

EXEMPLE 39 Fumarate du 4-(o-méthoxyphényl)pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle

10



39

39A : 1-chlorocarbonyl-4-(o-méthoxyphényl)pipérazine

15

Le composé **39A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15A** à partir des réactifs suivants : 1-(o-méthoxyphényl)pipérazine (441 mg, 2.3 mmol) ; triphosgène (210 mg, 0.7 mmol) ; triéthylamine (315 ml, 2.3 mmol) ; tétrahydrofurane (30 ml).

20

Pour le traitement, après dilution avec de l'eau, le mélange réactionnel est extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (98/2/1) à (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 333 mg (Rdt 57 %)

25

Masse (DCI/NH_3) : 255 (MH^+).

RMN ^1H (CDCl_3) : 3.06 (M, 4H) ; 3.79 (M, 4H) ; 3.86 (s, 3H) ; 6.86-7.08 (m, 4H).

39 : Le composé **39** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15** à partir des réactifs suivants : composé **14B** (316 mg, 1.39 mmol) ; composé **39A** (333 mg, 1.39 mmol) ; hydrure de sodium (60 %, 67 mg, 1.67 mmol) ; tétrahydrofurane (35 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 302 mg (Rdt 49 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 1.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

Calculées, C, 55.46 ; H, 5.78 ; N, 8.92 ; Expérimentales, C, 55.61 ; H, 5.68 ; N, 8.99

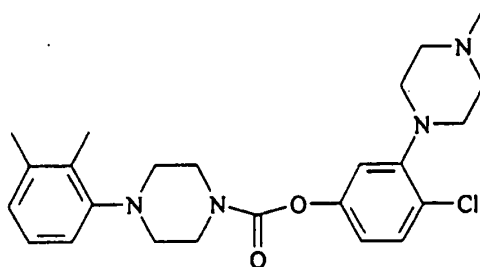
Masse (DCI/NH_3) : 445(MH⁺), 411, 371, 221, 193, 136.

IR (KBr) : 3433, 2837, 1714, 1595, 1242.

RMN ^1H (DMSO) : 2.34 (s, 3H) ; 2.64 (M, 4H) ; 3.02 (M, 8H) ; 3.57 (M, 2H) ; 3.71 (M, 2H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.41 (très large - H_2O) ; 6.60 (s, 2H) ; 6.92 (m, 6H) ; 7.41 (d, 8.6 Hz, 1H).

Point de fusion : 105°C (déc.)

EXEMPLE 40 Fumarate du 4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle



40

40A : 1-chlorocarbonyl-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazine

Le composé **40A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15A** à partir des réactifs suivants : 1-(2,3-diméthylphényl)pipérazine (3.94 g, 20.7 mmol) ; triphosgène (2.05 g, 6.9 mmol) ; pyridine (1.68 ml, 21 mmol) ; dichlorométhane (150 ml).

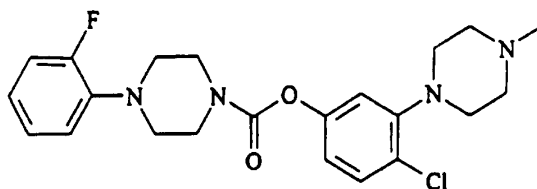
- 5 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec du dichlorométhane.
Masse obtenue : 4.067g (Rdt 78 %)
Analyse Élémentaire pour: $C_{13}H_{17}ClN_2O$
Calculées, C, 61.78 ; H, 6.78 ; N, 11.08 ; Cl, 14.03 ; Expérimentales, C, 61.76 ; H, 6.79 ; N, 10.96 ; Cl, 14.08.
- 10 IR (KBr) : 2922, 2824, 1759, 1720, 1406.
RMN 1H ($CDCl_3$) : 2.25 (s, 3H) ; 2.29 (s, 3H) ; 2.92 (M, 4H) ; 4.15 (M, 4H) ; 6.87-7.26 (m, 3H).

- 40** : Le composé **40** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15** à partir des réactifs suivants : composé **14B** (560 mg, 2.47 mmol) ; composé **40A** (624 mg, 2.47 mmol) ; hydruure de sodium (60 %, 110 mg, 2.72 mmol) ; tétrahydrofurane (20 ml).
- 15

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

- Masse obtenue : 1.03 g (Rdt 94 %)
- 20 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.
- Analyse Élémentaire pour : $C_{24}H_{31}ClN_4O_2 \cdot 1.2C_4H_4O_4 \cdot 0.15H_2O$
Calculées, C, 59.13 ; H, 6.22 ; N, 9.58 ; Expérimentales, C, 59.25 ; H, 6.15 ; N, 9.43
- 25 IR (KBr) : 3433, 2916, 1714, 1579
RMN 1H (DMSO) : 2.20 (s, 3H) ; 2.22 (s, 3H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.62 (M, 4H) ; 2.85 (M, 4H) ; 3.17 (M, 4H) ; 3.59 (M, 2H) ; 3.72 (M, 2H) ; 6.60 (s, 2H) ; 6.83-7.10 (m, 5H) ; 7.41 (d, 8.6Hz, 1H).
- Point de fusion : 150°C

- 30 **EXEMPLE 41** Fumarate du 4-(2-fluorophényl)pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle

**41**

5

41A : 1-chlorocarbonyl-4-(o-fluorophényl)pipérazine

Le composé **41A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15A** à partir des réactifs suivants : 1-(2-fluorophényl)pipérazine (1.54 g, 8.06 mmol) ; triphosgène (850 mg, 2.85 mmol) ; pyridine (0.69 ml, 8.6 mmol) ; dichlorométhane (60 ml).

10

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle).

Masse obtenue : 1.83 g (Rdt 88 %)

Analyse Élémentaire pour : $C_{11}H_{12}ClFN_2O$

15

Calculées, C, 54.44 ; H, 4.98 ; N, 11.54 ; Expérimentales, C, 54.23 ; H, 4.96 ; N, 11.38.

IR (Kbr) : 3448, 2815, 1731, 1502, 1207.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 3.10 (M, 4H) ; 3.86 (M, 4H) ; 6.88-7.12 (m, 4H).

20

41 : Le composé **41** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15** à partir des réactifs suivants : composé **14B** (934 mg, 4.12 mmol) ; composé **41A** (1.0 g, 4.12 mmol) ; hydrure de sodium (60 %, 218 mg, 4.54 mmol) ; tétrahydrofurane (100 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 1.6 g (Rdt 90 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{22}H_{26}ClFN_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$

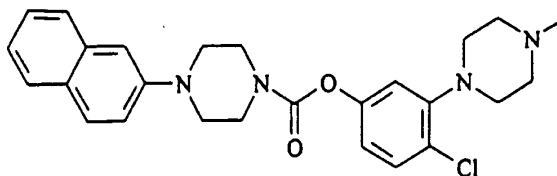
Calculées, C, 56.88 ; H, 5.51 ; N, 10.21 ; Cl, 6.46 ; Expérimentales, C, 57.01 ; H, 6.65 ; N, 9.95 ; Cl, 6.36

IR (KBr) : 2827, 1726, 1711, 1237.

5 RMN 1H (DMSO) : 2.31 (s, 3H) ; 2.59 (M, 4H) ; 3.00 (M, 8H) ; 3.59 (M, 2H) ; 3.72 (M, 2H) ; 6.59 (s, 2H) ; 6.85 (dd, 2.6 et 8.5Hz, 1H) ; 6.95 (d, 2.6Hz, 1H) ; 7.00-7.20 (m, 4H) ; 7.40 (d, 8.7Hz, 1H).

Point de fusion : 177°C

10 **EXEMPLE 42** 4 - (2 - naphthyl) pipérazin - 1 - yloate de [4 - chloro - 3 - (4 - méthylpipérazin - 1 - yl)] phényle



42

15

42A : 1-(2-naphthyl)pipérazine

Le composé **42A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **13A** à partir des réactifs suivants : 2-naphthylamine (5 g, 35 mmol) ; chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine (6.23 g, 35 mmol) ; carbonate de sodium (1.85 g, 17 mmol) ; butan-20 1-ol (100 ml).

Le brut obtenu est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (95/5/1) à (85/15/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 4.2 g (Rdt 56 %)

Analyse Élémentaire pour : $C_{14}H_{16}N_2 \cdot 0.8H_2O$

25 Calculées, C, 74.17 ; H, 7.82 ; N, 12.36 ; Expérimentales, C, 74.27 ; H, 7.68 ; N, 12.42.

IR (KBr) : 3410, 2816, 1620, 1597, 1219.

RMN ¹H (DMSO) : 3.17 (M, 4H) ; 2.92 (M, 4H) ; 7.14-7.44 (m, 4H) ; 7.71-7.77 (m, 3H).

42B : 1-chlorocarbonyl-4-(2-naphtyl)pipérazine

Le composé **42B** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15A** à partir des réactifs suivants : 1-(2-naphtyl)pipérazine (600 mg, 2.82 mmol) ; triphosgène (298 mg, 0.94 mmol) ; pyridine (230 ml, 2.82 mmol) ; dichlorométhane (20 ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

10 Masse obtenue : 530 mg (Rdt 68 %)

Analyse Élémentaire pour : C₁₅H₁₅ClN₂O-0.45CH₂Cl₂

Calculées, C, 59.29 ; H, 5.12 ; N, 8.95 ; Expérimentales, C, 59.03 ; H, 5.10 ; N, 9.01.

15 RMN ¹H (CDCl₃) : 3.34 (t, 5.3Hz, 4H) ; 3.94 (M, 4H) ; 7.16-7.49 (m, 4H) ; 7.70-7.80 (m, 3H).

42 : Le composé **42** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **15** à partir des réactifs suivants : composé **14B** (415 mg, 1.83 mmol) ; composé **42B** (503 mg, 1.83 mmol) ; hydruure de sodium (50 %, 97 mg, .01 mmol) ; tétrahydrofurane (45 ml).

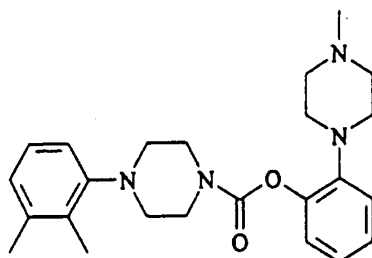
20 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 639 g (Rdt 75 %)

25 RMN ¹H (CDCl₃) : 2.35 (s, 3H) ; 2.60 (M, 4H) ; 3.09 (M, 4H) ; 3.33 (t, 5.0Hz, 4H) ; 3.78 (M, 2H) ; 3.84 (M, 2H) ; 6.74-6.82 (m, 2H) ; 7.15-7.45 (m, 5H) ; 7.68-7.77 (m, 3H).

EXEMPLE 43 4 - (2,3 - diméthylphényl) pipérazin - 1 - yloate de [2 - (4 - méthylpipérazin - 1 - yl)] phényle

62



43

5 **43A** : Le 2-(pipérazin-1-yl)phénol

Le 2-aminophénol (6 g ; 54 mmol) est dissous dans du 1-butanol (110 ml) en présence de carbonate de sodium (2,9 g ; 27,5 mmol) et de l'hydrochlorure de la N-méthylbis(2-chloréthyl)amine (11,1 g ; 58 mmol). La suspension est chauffée à 123°C pendant 3 jours. Le butanol est évaporé sous pression réduite et le composé **43A** est purifié par chromatographie-éclair avec les mélanges d'éluants suivants : NH₄OH-acétone-CH₂Cl₂ (0,5-20-80) puis NH₄OH-méthanol-CH₂Cl₂ (1-5-95).

Masse obtenue : 9,09 g (86 %)

¹H-RMN (200MHz, dmso-d₆) d : 8.95 (brs, 1H, OH) ; 6.95-6.65 (m, 4H) ; 2.95 (brs, 4H) ; 2.48 (brs, 4H) ; 2.24 (s, 3H).

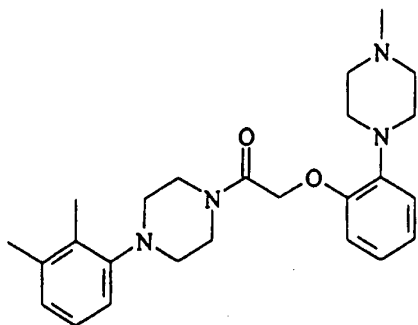
15 **43** : Le dérivé **43** est préparé selon la même procédure décrite pour **15** à partir des réactifs suivants : **40A** (656 mg ; 2,6 mmol) ; **43A** (500 mg ; 2,6 mmol) ; hydrure de sodium (137 mg ; 2.8 mmol) ; THF (30 ml).

Masse obtenue : 741 mg (70 %)

20 ¹H-RMN (200MHz, dmso-d₆) d : 7.25-6.85 (m, 7H) ; 3.74 (brs, 2H) ; 3.59 (brs, 2H) ; 2.87 (brs, 8H) ; 2.43 (brs, 4H) ; 2.21 (s, 3H) ; 2.19 (s, 6H).

EXEMPLE 44 Hémifumarate de la 2-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénoxy]-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone

63

44**44A** : La 2-bromo-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone

- 5 L'hydrochlorure de la 1-(2,3-xylyl)pipérazine (5 g ; 25 mmol) est mise en suspension dans du dichlorométhane et la triéthylamine (7.6 ml ; 54 mmol) est ajoutée. Le mélange est refroidi à 0°C puis le bromure de bromoacétyle (2,4 ml ; 27 mmol) est ajouté goutte à goutte. La réaction est agitée 30 minutes puis diluée dans du dichlorométhane, lavée avec une solution de bicarbonate de sodium demi-saturée et
- 10 séchée sur sulfate de magnésium. Le produit final est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient d'éluants (30-70 à 50-50; EtOAc-EDP).

Masse obtenue : 2,5 g (32 %)

¹H-RMN (200MHz, dms_o-d₆) δ : 7.06 (t, 1H, 7.6Hz) ; 7.0-6.85 (m, 2H) ; 4.44 (s, 2H) ; 3.61 (brs, 4H) ; 2.79 (brs, 4H) ; 2.23 (s, 3H) ; 2.20 (s, 3H).

- 15 **44** : Le composé **43A** (800 mg ; 4.1 mmol) est dissous dans le DMF (9 ml) en présence de carbonate de césium (4 g ; 12.5 mmol) et du composé **44A** (1.4 g ; 4.5 mmol) à température ambiante. Après 7 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué dans de l'acétate d'éthyle et lavé plusieurs fois à l'eau. Les phases aqueuses sont combinées et extraites une fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
- 20 combinées et séchées sur sulfate de magnésium. Le composé **44** est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (1-4-96 = NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂).

Masse obtenue : 659 mg (37 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, dmso- d_6) d : 7.15-6.8 (m, 7H) ; 6.56 (s, fumarate) ; 4.87 (s, 2H) ; 3.62 (brs, 4H) ; 3.06 (brs, 4H) ; 2.83 (brs, 2H) ; 2.75 (brs, 2H) ; 2.59 (brs, 4H) ; 2.30 (s, 3H) ; 2.21 (s, 3H) ; 2.19 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{25} \text{H}_{34} \text{N}_4 \text{O}_2$; 0,5 $\text{C}_4 \text{H}_4 \text{O}_4$; 0,5 $\text{H}_2 \text{O}$

5 Calculée C=66.23 ; H=7.62 ; N=11.44

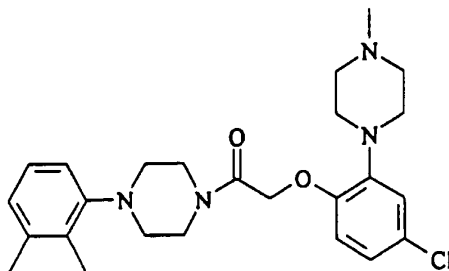
Trouvée C=66.36 ; H=7.53 ; N=11.44

IR(KBr) : 3500, 1674, 1657, 1498.

DCl(NH₃) : 423 (MH^+ , base)

R_f : 0.56 (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque = 90-10-1)

10 **EXEMPLE 45** Fumarate de la 2-[4-chloro-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénoxy]-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



45

15

45A : Le 2-(pipérazin-1-yl)-4-chlorophénol

Le dérivé **45A** est préparé selon la même procédure décrite pour **43A** à partir des réactifs suivants : 2-amino-4-chlorophénol (3 g ; 20,9 mmol) ; l'hydrochlorure de la N-méthylbis(2-chloréthyl)amine (4,2 g ; 22 mmol) ; carbonate de sodium (1,1 g ; 10,5 mmol) ; 1-butanol (42 ml).

20

Masse obtenue : 2,8 g (59 %)

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, dmso- d_6) d : 9,38 (brs, 1H, OH) ; 6,9-6,7 (m, 3H) ; 2,95 (brs, 4H) ; 2,43 (brs, 4H) ; 2,20 (s, 3H).

45 : Le dérivé **45** est préparé selon la même procédure décrite pour **44** à partir des réactifs suivants: **45A** (982 mg ; 4,3 mmol) ; **44A** (1.3 g ; 4.3 mmol) ; carbonate de césium (1,4 g ; 4,3 mmol) ; DMF (15 ml).

25

Masse obtenue : 1,04 g (53 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, dms -d_6) d : 7.15-6.8 (m, 6H) ; 6.57 (s, fumarate) ; 4.90 (s, 2H) ; 3.59 (brs, 4H) ; 3.09 (brs, 4H) ; 2.9-2.7 (m, 4H) ; 2.64 (brs, 4H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.20 (s, 3H) ; 2.18 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{25} \text{H}_{33} \text{Cl} \text{N}_4 \text{O}_2$; 1 $\text{C}_4 \text{H}_4 \text{O}_4$; 0,25 $\text{H}_2 \text{O}$

Calculée C=60.31 ; H=6.54 ; N=9.70

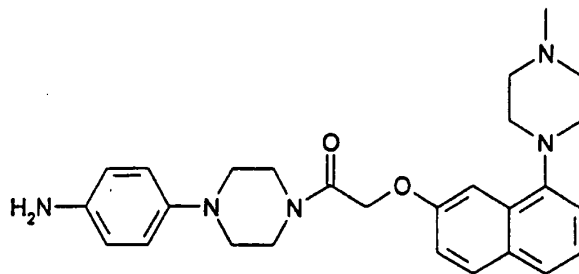
Trouvée C=60.16 ; H=6.52 ; N=9.47

IR(KBr) : 3450, 2916, 1709, 1662, 1591, 1498, 1473, 1338, 1219.

DCL(NH_3) : 457 (MH^+ , base)

R_f : 0.42 (dichlorométhane-méthanol-ammoniaque = 90-10-0.8)

EXEMPLE 46 Difumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-1-[4-(4-aminophényl)pipérazin-1-yl]éthanone.



46

Le composé **18** (1.40 g, 2.86 mmol) dissous dans le méthanol (30 ml) est agité pendant 5j à température ambiante sous une pression de 1 atm. d'hydrogène en présence d'une spatule de Pd/C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, concentré et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane / méthanol / ammoniaque.

Masse obtenue : 834 mg (Rdt 63 %)

66

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{27}H_{33}N_5O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

Calculées, C, 60.77 ; H, 5.97 ; N, 10.12 ; Expérimentales, C, 61.07 ; H, 6.28 ;

5 N, 9.94

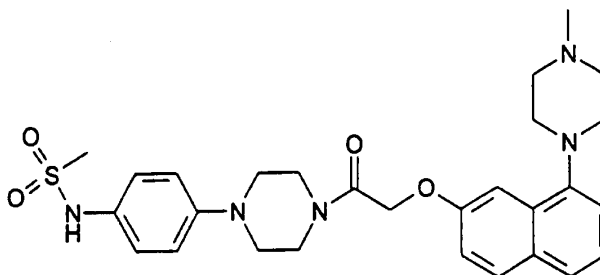
Masse (DCI/ NH_3) : 460 (MH⁺).

IR (Kbr) : 3427, 2922, 1701, 1637, 1516.

RMN ¹H (DMSO) : 2.41 (s, 3H) ; 2.86-3.18 (M, 12H) ; 3.63 (M, 4H) ; 5.05 (s, 2H) ; 6.50 (d, 8.7Hz, 2H) ; 6.62 (s, 2H) ; 6.73 (d, 8.7Hz, 2H) ; 7.09-7.33 (m, 4H) ; 7.55
10 (d, 8.0Hz, 1H) ; 7.83 (d, 8.9Hz, 1H).

Point de fusion : 101°C

EXEMPLE 47 Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalène-2-yloxy]-
1-[4-(4-méthylsulfonylaminophényl)pipérazin-1-yl]éthanone.



15

47

Le composé 46 (482 mg, 1.05 mmol) est agité dans la pyridine (10 ml) à
20 température ambiante et sous atmosphère d'azote en présence de chlorure de mésyle
(135 ml, 1.74 mmol) pendant 4 h. La pyridine est ensuite évaporée. Le brut est dilué
dans le toluène et évaporé deux fois afin d'éliminer complètement la pyridine. Il est
ensuite imprégné sur silice et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange
(95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 475 mg (Rdt 84 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $C_{28}H_{35}N_5O_4S \cdot C_4H_4O_4$

Calculées, C, 58.79 ; H, 6.01 ; N, 10.71 ; Expérimentales, C, 58.39 ; H, 6.16 ;

5 N, 10.89

Masse (DCI/ NH_3) : 538 (MH⁺).

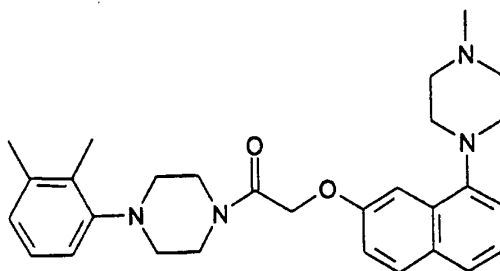
IR (KBr) : 3418, 3215, 2922, 2828, 1647, 1512.

RMN 1H (DMSO) : 2.29 (s, 3H) ; 2.71 (M, 4H) ; 2.87 (s, 3H) ; 3.01-3.21 (M, 8H) ; 3.65 (M, 4H) ; 5.06 (s, 2H) ; 6.60 (s, 2H) ; 6.94-7.32 (m, 8H) ; 7.53 (d, 8.1Hz, 1H) ; 7.82 (d, 9.0Hz, 1H) ; 9.30 (s, 1H).

10

Point de fusion : 144-146°C

EXEMPLE 48 Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



15

48

Le composé **48** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **13** à partir des intermédiaires **36A** (1.07 g, 4.0 mmol), **16A** (800 mg ; 3.3 mmol), du carbonate de potassium (1.1g, 8.3 mmol), de l'iodure de potassium (55 mg, 0.33 mmol) dans la méthyléthylcétone (80 ml).

20

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 1.038 g (Rdt 67 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse élémentaire pour $C_{29}H_{36}N_4O_2 \cdot 1.5C_4H_4O_4$

Calculées : C, 65.00 ; H, 6.55 ; N, 8.66 ; Expérimentales : C, 64.67 ; H, 6.57 ;

5 N, 8.66

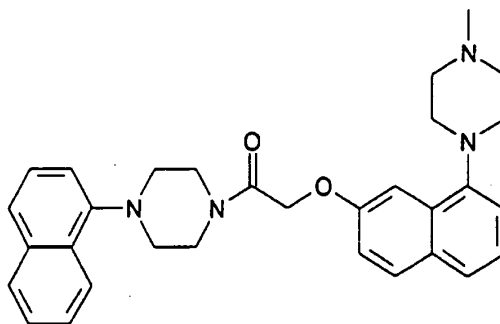
Masse (DCI/NH₃) : 473(MH⁺), 233, 136.

IR (KBr) : 3424, 2887, 2833, 1716, 1697, 1651.

RMN 1H (DMSO) : 2.18 (s, 3H) ; 2.21 (s, 3H) ; 2.40 (s, 3H) ; 2.80 (M, 8H) ;
3.03 (M, 4H) ; 3.69 (M, 4H) ; 5.05 (s, 2H) ; 6.59 (s, 3H) ; 6.83-7.32 (m, 7H) ; 7.53 (d,
10 9Hz, 1H) ; 7.81 (d, 8Hz, 1H).

Point de fusion : 178°C

EXEMPLE 49 Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-
1-[4-(1-naphtyl)pipérazin-1-yl]éthanone



15

49

49A : 2-chloro-1-[4-(1-naphtyl)pipérazin-1-yl]éthanone

20 Le composé **49A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **12A** à partir des réactifs suivants : chlorure de chloroacétyle (270 ml, 3.45 mmol) ; 1-(1-naphtyl)pipérazine (610 mg, 2.88 mmol) ; carbonate de calcium (860 mg, 8.64 mmol) ; méthyléthylcétone (20 ml).

Masse obtenue : 765 mg (Rdt 92 %)

RMN ^1H (CDCl_3) : 3.12 (M, 4H) ; 3.75 (M, 4H) ; 4.14 (s, 2H) ; 7.04 (m, 1H) ; 7.27-7.63 (m, 4H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.22 (m, 1H).

Le composé **49** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **13** à partir des intermédiaires **49A** (712 mg, 2.46 mmol), **16A** (375 mg ; 1.55 mmol), du carbonate de potassium (536 mg, 3.88 mmol) et de iodure de potassium (25 mg, 0.15 mmol) dans la méthyléthylcétone (20 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (97/3/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 393 mg (Rdt 51 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Calculées : C, 66.86 ; H, 6.41 ; N, 8.91 ; Expérimentales : C, 67.13 ; H, 6.30 ; N, 8.85

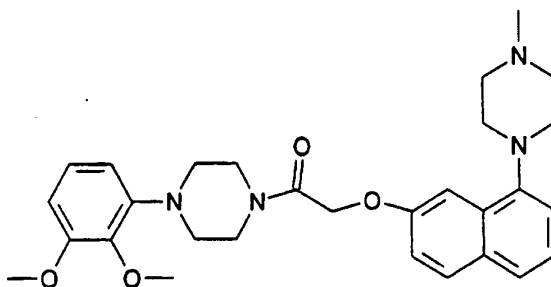
Masse (DCI/NH_3) : 495 (MH^+), 255, 243.

IR (KBr) : 3429, 3051, 2953, 2826, 1701, 1637, 1448.

RMN ^1H (DMSO) : 2.36 (s, 3H) ; 2.76 (M, 4H) ; 3.10 (M, 8H) ; 3.81 (M, 4H) ; 5.06 (s, 2H) ; 6.57 (s, 2H) ; 7.06-8.19 (m, 13H).

Point de fusion : 118°C

EXEMPLE 50 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalén-2-yloxy]-1-[4-(2,3-diméthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



50A : 2-chloro-1-[4-(2,3-diméthoxyphényl)pipérazin-1-yl]éthanone

Le composé **50A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **12A** à partir des réactifs suivants : chlorure de chloroacétyle (150 ml, 1.87 mmol) ; 1-(2,3-diméthoxyphényl)pipérazine (**29A**) (416 mg, 1.87mmol) ; carbonate de potassium
5 (645 mg, 4.67 mmol) ; méthyléthylcétone (20 ml).

Masse obtenue : 540 mg (Rdt 98 %)

50 : le composé **50A** (540 mg, 1.8 mmol) et le composé **16A** (360 mg ; 1.5 mmol) sont agités à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (20 ml) en présence de carbonate de césium (1.4 g, 4.5 mmol)
10 pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées trois fois avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 Masse obtenue : 379 mg (Rdt 50 %)

Analyse élémentaire pour $C_{29}H_{36}N_4O_4 \cdot 0.22H_2O$

Calculées : C, 68.49; H, 7.22 ; N, 11.02 ; Expérimentales : C, 68.25 ; H, 7.17 ;
N, 10.84

Masse (DCI/NH₃) : 505 (MH⁺), 265.

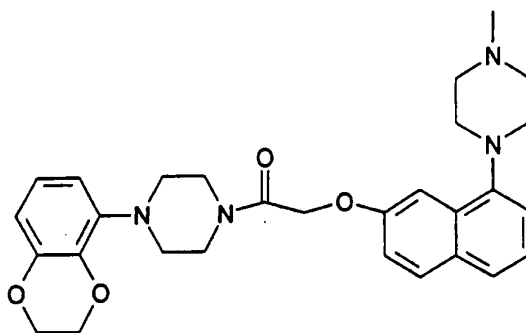
20 IR (KBr) : 3431, 2957, 2828, 2791, 1680, 1595.

RMN 1H (CDCl₃) : 2.44 (s, 3H) ; 2.77 (M, 4H) ; 3.13 (M, 8H) ; 3.82 (M, 10H) ; 4.87 (s, 2H) ; 6.49 (d, 8.2Hz, 1H) ; 6.63 (d, 8.1Hz, 1H) ; 6.92 - 7.33 (m, 4H) ; 7.49 (d, 8.0Hz, 1H) ; 7.57 (d, 2.4Hz, 1H) ; 7.74 (d, 8.9Hz, 1H).

Point de fusion : 181°C

25 **EXEMPLE 51** Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-1-[4-(benzodioxan-5-yl)pipérazin-1-yl]éthanone

71

**51**

5 **51A** : 2-chloro-1-[4-(benzodioxan-5-yl)pipérazin-1-yl]éthanone

Le composé **51A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **12A** à partir des réactifs suivants : chlorure de chloroacétyle (127 ml, 1.6 mmol) ; 1-(benzodioxan-5-yl)pipérazine (321 mg, 1.46 mmol) ; carbonate de potassium (504 mg, 3.65 mmol) ; méthyléthylcétone (15 ml).

10 Masse obtenue : 368 mg (Rdt 85 %)

Le composé **51** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **50** à partir des intermédiaires **51A** (368 mg, 1.24 mmol), **16A** (300 mg ; 1.24 mmol), du carbonate de césium (978 mg, 3.0 mmol) dans le diméthylformamide (20 ml).

15 Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 385 mg (Rdt 62 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse élémentaire pour $C_{29}H_{34}N_4O_4 \cdot 1.4C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$

20 Calculées : C, 62.06 ; H, 6.04 ; N, 8.37 ; Expérimentales : C, 61.89 ; H, 6.04 ; N, 8.38

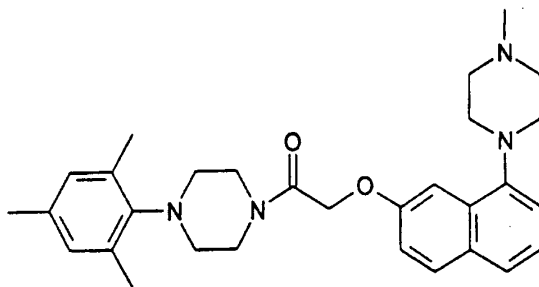
Masse (DCI/NH₃) : 503 (MH⁺), 263.

IR (KBr) : 3431, 1697, 1653.

RMN ^1H (DMSO) : 2.33 (s, 3H) ; 2.72 (M, 4H) ; 3.00 (M, 8H) ; 3.60 (M, 4H) ; 4.24 (M, 4H) ; 5.01 (s, 2H) ; 6.42-6.74 (m, 5.8H) ; 7.04-7.29 (m, 4H) ; 7.51 (d, 8.1Hz, 1H) ; 7.79 (d, 9.0Hz, 1H).

Point de fusion : 206-207°C

5 **EXEMPLE 52** Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphthalèn-2-yloxy]-1-[4-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone



52

10

52A : 2-chloro-1-[4-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazin-1-yl]éthanone

Le composé **52A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **12A** à partir des réactifs suivants : chlorure de chloroacétyle (480 ml, 6.05 mmol) ; 1-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazine (**31A**) (1.122 g, 5.5 mmol) ; carbonate de calcium (1.65 g, 16.5 mmol) ; méthyléthylcétone (25 ml) et diméthylformamide (10 ml), pour solubiliser la 1-(2,4,6-triméthylphényl)pipérazine).

15

Masse obtenue : 1.49 g (Rdt 96 %)

Le composé **52** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **50** à partir des intermédiaires **52A** (559 mg, 1.99 mmol), **16A** (335 mg ; 1.38 mmol), du carbonate de césium (1.13 g, 3.46 mmol) dans le diméthylformamide (15 ml).

20

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 234 mg (Rdt 35 %)

25

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse élémentaire pour $C_{30}H_{38}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.85H_2O$

Calculées : C, 66.08 ; H, 7.13 ; N, 9.07 ; Expérimentales : C, 65.95 ; H, 7.03 ;

N, 9.09

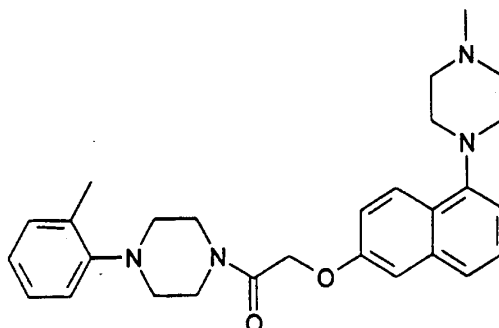
Masse (DCI/NH₃) : 487 (MH⁺), 290, 247, 136.

5 IR (KBr) : 3433, 2918, 1701, 1637, 1448, 1211.

RMN ¹H (DMSO) : 2.16 (s, 3H) ; 2.19 (s, 6H) ; 2.40 (s, 3H) ; 2.75 (M, 4H) ;
3.03 (M, 8H) ; 3.57 (M, 4H) ; 5.04 (s, 2H) ; 6.59 (s, 2H) ; 6.78 (s, 2H) ; 7.07-7.34 (m,
4H) ; 7.54 (d, 8.0Hz, 1H) ; 8.04 (d, 9.0Hz, 1H).

Point de fusion : 106°C

10 **EXEMPLE 53** Fumarate de la 2-[8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-3-yloxy]-
1-(4-o-tolylpipérazin-1-yl)éthanone



53

15

53A : 8-(4-méthylpipérazin-1-yl)naphtalèn-3-ol

Le composé **53A** est préparé suivant la même procédure que **13A** à partir des réactifs suivants : 8-aminonaphtalèn-3-ol (10 g, 62.8 mmol), chlorohydrate de la 2-chloro-N-(2-chloroéthyl)-N-méthyléthanamine (11.8 g, 62.8 mmol), carbonate de sodium (3.32 g, 31.4 mmol), butan-1-ol (200 ml).

20

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (98/2/1) à (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 5.63 g (Rdt 37 %)

RMN ^1H (DMSO) : 2.25 (s, 3H) ; 2.55 (M, 4H) ; 2.97 (M, 4H) ; 6.84 (dd, 1.2Hz et 7.1 Hz, 1H) ; 7.07 (m, 2H) ; 7.30 (m, 2H) ; 7.94 (d, 9.9Hz, 1H) ; 9.68 (s, 1H).

53 : Le composé **53** est préparé suivant la procédure décrite pour la préparation du composé **13** à partir des intermédiaires **53A** (617 mg, 2.55 mmol), **12A** (773 mg ; 3.06 mmol), du carbonate de potassium (880 mg, 6.38 mmol) et d'iodure de potassium (60 mg, 0.37 mmol) dans la méthyléthylcétone (80 ml).

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 967 mg (Rdt 83 %)

10 Analyse élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculées : C, 66.88 ; H, 6.66 ; N, 9.75 ; Expérimentales : C, 66.18 ; H, 6.78 ; N, 9.52

Masse (DCI/ NH_3) : 459(MH⁺), 219, 177.

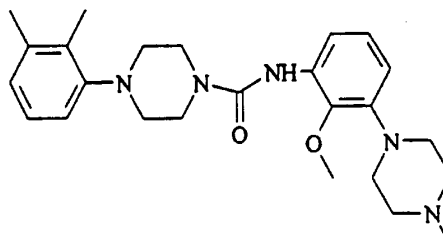
IR (KBr) : 3431, 2920, 2824, 1707, 1655.

15 RMN ^1H (DMSO) : 2.29 (s, 3H) ; 2.43 (s, 3H) ; 2.82 (M, 8H) ; 3.07 (M, 4H) ; 3.66 (M, 4H) ; 4.99 (s, 2H) ; 6.60 (s, 2H) ; 7.00-7.51 (m, 9H) ; 8.04 (d, 9.2Hz, 1H).

Point de fusion : 124°C

EXEMPLE 54 Fumarate du N-[2-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-ylamide

20



54

54A : 2-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline

25

Le composé **54A** est préparé suivant la procédure décrite pour le composé **33C** à partir des réactifs suivants : 2-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)1-nitrobenzène

(3.6 g) ; hydrazine hydrate (4 ml); éthanol (50 ml); nickel de Raney (une spatule). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque).

Masse obtenue : 2.6 g (Rdt 67 %)

5 RMN ^1H (CDCl_3) : 2.34 (s, 3H) ; 2.58 (M, 4H) ; 3.12 (M, 4H) ; 3.80 (se, 2H) ; 3.84 (s, 3H) ; 6.33 (dd, 1.4 et 8.0Hz, 1H) ; 6.42 (dd, 1.4 et 8.0Hz, 1H) ; 6.82 (t, 8.0Hz, 1H).

Le composé **54** est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple **23** à partir des réactifs suivants : triphosgène (282 mg, 0.95 mmol) ; 2-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (326 mg, 1.47 mmol) ; triéthylamine (2 x 206 μl , 2.99 mmol) ; 1-(2,3-diméthylphényl)pipérazine (304 mg, 1.6 mmol) ; dichlorométhane (25ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 Masse obtenue : 396 mg (Rdt 63 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour : $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{-C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

20 Calculées, C, 62.91 ; H, 7.10 ; N, 12.65 ; Expérimentales C, 62.12 ; H, 7.09 ; N, 12.49

IR (KBr) : 3439, 2822, 1677, 1603, 1529, 1477.

RMN ^1H (DMSO) : 2.21 (s, 3H) ; 2.23 (s, 3H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.63 (M, 4H) ; 2.82 (M, 4H) ; 3.05 (M, 4H) ; 3.60 (M, 4H) ; 3.80 (s, 3H) ; 6.60 (s, 2H) ; 6.65 (dd, 1.2 et 8.0Hz, 1H) ; 6.89-7.10 (m, 4H) ; 7.38 (dd, 1.2 et 8.1Hz, 1H) ; 8.10 (s, 1H).

25 Point de fusion : 194°C

RESULTATS BIOLOGIQUES

Les récepteurs humains 5HT_{1D} α et 5HT_{1D} β ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, *Mol. Pharmacol.*, **40**, 143 (1991) et Weinshenk et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **89**, 3630 (1992).

5 La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K₁ en utilisant un électroporateur.

La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT_{1A} humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de
10 Fargin et coll., *J. Biol. Chem.* **264**, 14848 (1989).

L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT_{1D} α , 5HT_{1D} β et 5HT_{1A} humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (*Neuropharmacology*, **33**, 67, 1994).

Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de
15 préparation de membrane cellulaire, 0.05 ml d'un ligand tritié [[3H]-5CT (concentration finale : 2 nM) pour les récepteurs 5HT_{1D} α et 5HT_{1D} β et [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le récepteur 5HT_{1A}] et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1000 nM) ou 10 μ M (concentration finale) de
20 sérétonine (5HT_{1D} α et 5HT_{1D} β) ou 1 μ M (concentration finale) de spiroxatrine (5HT_{1A}).

L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par le récepteur 5HT_{1D} β humain a été réalisée dans les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur selon la technique décrite préalablement pour le récepteur 5HT_{1B} (P. Pauwels et C. Palmier, *Neuropharmacology*, **33**, 67, 1994).

25

RESULTATS OBTENUS

Exemple	5HT _{1D} α Ki* (nM)	5HT _{1D} β Ki* (nM)	5HT _{1A} Ki* (nM)	5HT _{1D} β EC** ₅₀ (nM)
1	48	2.3	396	>1000
2	68	2	509	>1000
3	230	8.4	1000	>1000
5	42	1.2	557	>1000
6	114	5	457	>1000
7	140	8.2	786	>1000
8	120	11.2	714	>1000
12	420	28	3000	>1000
16	0.68	0.28	50	>1000
19	2.8	0.5	16	>1000

* Affinité pour les récepteurs concernés

5 ** Activité agoniste intrinsèque (inhibition de la formation d'AMP cyclique induite par la forskoline dans les cellules CHO-K₁)

10 Les nouveaux composés dérivés d'aryl pipérazines faisant partie de la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} comme le démontrent les exemples cités ci-dessus. De nombreux composés faisant partie de la présente invention présentent l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour les récepteurs 5HT_{1D} α et β humains en particulier par rapport aux récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1C}, 5HT₂, α_1 , α_2 et D₂.

15 Les dérivés de la présente invention sont en outre capables d'inhiber la contraction induite par la 5-hydroxy-tryptamine dans les anneaux de veine saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-carboxamido-tryptamine (5CT) au niveau de la libération de sérotonine dans les tranches de cerveau de cobaye.

Un autre aspect particulièrement intéressant de la présente invention comprend la découverte d'antagonistes sélectifs pour le récepteur 5HT_{1D} β humain. En effet, comme l'indiquent les résultats pharmacologiques décrits ci-dessus, de nombreux composés nouveaux répondant à la formule générale (I) ont une affinité nettement supérieure pour le récepteur 5HT_{1D} β vis-à-vis des autres récepteurs y compris le récepteur 5HT_{1D} α . La plupart des composés ayant cette originalité qui les distingue de tous les dérivés de l'art antérieur sont plus précisément définis par une sous-classe particulièrement appréciée des produits de formule (I) et qui a été définie comme répondant à la formule (Ia).

Les composés ayant une action antagoniste sélective au niveau des récepteurs "5HT_{1-like}" et/ou 5HT_{1D} tels que ceux décrits dans la présente invention peuvent exercer un effet bénéfique sur des patients souffrant de désordres au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose active d'un composé répondant à la formule générale (I).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale I ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances

autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention.

Dans les exemples de compositions ci-dessous, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention :

Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

A - Par compression directe

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
stéarate de magnésium	0,5
	100,0

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0
lactose Codex	74,5
amidon Codex	10,0
amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	0,5
Poids à la compression	100,0

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées,

par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

mg pour une capsule

5	composant actif	10,0
	*amidon 1500	89,5
	stéarate de magnésium Codex	0,5
	Poids de remplissage	100,0

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon

10 Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure N° 2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est

15 nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

Sirop

mg par dose de 5 ml

	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
20	glycérine Codex	500,0
	tampon)
	arôme)
	colorant) q.s.
	préservateur)
25	eau distillée	5,0

On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

Suppositoires

Composant actif 10,0 mg

*Witepsol H15 complément à 1,0 g

*Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

- 5 On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

g/l

- 10 composant actif 2,0
eau pour injection Codex complément à 1000,0

- On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On
15 prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère
20 gazeuse.

Cartouches pour inhalation

g/cartouche

- composant actif micronisé 1,0
25 lactose Codex 39,0

- Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure N° 3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est
30 administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

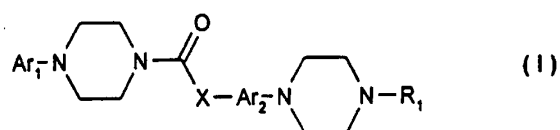
Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose		pour 1 boîte
	composant actif micronisé	0,500	120 mg
	acide oléique Codex	0,050	12 mg
5	trichlorofluorométhane pour usage		
	pharmaceutique	22,25	5,34 g
	dichlorodifluorométhane pour usage		
	pharmaceutique	60,90	14,62 g

- Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphthyle, ou un pyridyle, ou un résidu aromatique substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi
 10 les résidus alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, trifluorométhyle, 2,2,2 trifluoroéthyle, phényle, benzyle, cycloalkyle, hydroxyl (OH), thiol (SH), éther (OR'₂), thioéther (SR'₂), ester (OCOR'₂), carbamate (OCONHR₂), carbonate (OCO₂R'₂), carbonyles (COR₂, COOR'₂, CONHR₂), halogènes (fluor, chlore, brome ou iode), amine (NR₂R₃), nitro (NO₂), nitrile (CN), aminocarbonyle
 15 (NHCOR'₂, NHCO₂R'₂, NHCONR₂R₃), aminosulfonyles (NH₂SO₂R'₂, N(SO₂R'₂)₂, NH₂SO₂OR'₂, NH₂SO₂NR₂R₃), sulfonyles (SO₂R'₂, SO₂NR₂R₃) et les hétérocycles pouvant éventuellement être diversement substitués tels qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre ou deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le résidu aromatique
 20 auquel ils sont attachés,

X représente O, NH, CH₂O ou CH₂NH,

Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle auquel X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et pouvant être lui-même
 25 diversement substitué par un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy (OR₄), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome),

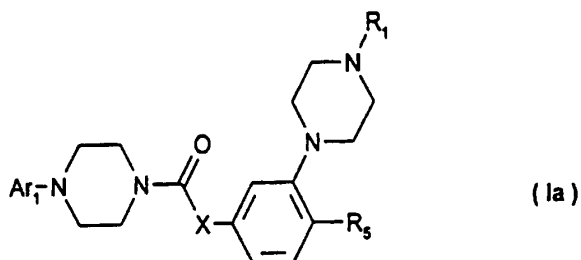
R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents représentent un hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

R'₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour leur usage thérapeutique,

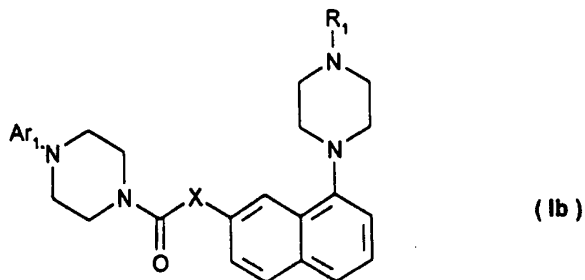
leurs isomères géométriques et optiques ainsi que leurs mélanges en toutes proportions et sous forme racémique.

- 5 2. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar_2 représente un phényle pouvant être diversement substitué, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (Ia)



- 10 R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy (OR_4), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome), R_4 étant défini dans la revendication 1.

3. Composés selon la revendication 1 pour lesquels Ar_2 représente un naphthyle, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib)



15

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R_1 représente un méthyle

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R_1
- 20 représente un hydrogène.

6. Composés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Ar_1 représente un phényle substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi un méthyle, un méthoxy, une amine, un nitro, une sulfonamide, une nitrile, une cétone, un halogène (Cl, Br ou F).

5 7. Composés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Ar_1 représente un radical pyridyle.

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Ar_1 représente un naphthyle.

10 9. Composés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Ar_1 représente un phényle dont deux substituants sur des carbones voisins forment avec le phényle auquel ils sont attachés un cycle à 5 ou 6 éléments, pouvant comprendre 1 ou 2 hétéroatomes (oxygène, azote ou soufre).

10. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène.

15 11. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que X représente NH.

12. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que X représente $-CH_2-O$.

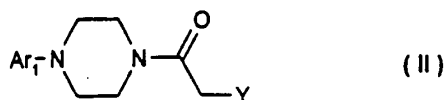
20 13. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que X représente $-CH_2-NH$.

14. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que R_5 représente OCH_3 ou Cl.

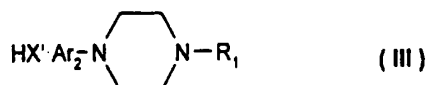
25 15. Composés selon l'une des revendications 1 à 14 à l'état de sel acceptable pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, méthanesulfonates, fumarates, maléates ou des succinates.

16. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle Ar_1 , Ar_2 et R_1 sont définis comme précédemment et X représente CH_2O ou CH_2NH , caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (II)

87

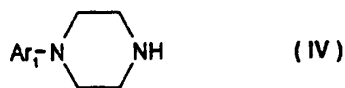


dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment et Y représente un
groupe partant tel qu'un halogène, un tosylate, un mésylate ou un triflate avec une aryle
5 pipérazine de formule générale (III)



dans laquelle X' représente O ou NH, Ar_2 est défini comme
10 précédemment, R_1 est défini comme dans la formule (I) ou en représente un précurseur.

17. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
revendication 1, dans laquelle Ar_1 , Ar_2 , et R_1 sont définis comme précédemment et X
représente O ou NH, caractérisés en ce que l'on condense un intermédiaire de formule
(III) défini comme dans la revendication 16 et une aryle pipérazine de formule (IV) dans
15 laquelle Ar_1 est définie comme précédemment avec un électrophile de formule (XII)



20

dans laquelle X_1 et X_2 représente un groupe partant tel qu'un halogène (en
particulier le chlore) un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3) un
succiminyle, un phthalyle ou imidazoyle.

18. Procédé de préparation des produits de formule (I) selon la revendication
25 1, dans laquelle Ar_1 , X, Ar_2 sont définis comme précédemment et R_1 représente un

hydrogène, caractérisé en ce que l'on hydrolyse en milieu acide un composé de formule (I) dans lequel R₁ représente un t-butoxycarbonyle.

19. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la transformation d'un composé de
5 formule (I) en un autre composé de formule (I).

20. A titre de médicaments, les composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, en particulier pour le traitement tant curatif que préventif de la douleur, de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété et des
10 attaques de panique, de la schizophrénie, de l'agressivité et/ou de l'alcoolisme, de la boulimie et de l'anorexie, des dysfonctionnements sexuels, des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, et du cancer.

21. Utilisation d'un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement tant
15 curatif que préventif de la douleur, de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie, de l'agressivité et/ou de l'alcoolisme, de la boulimie et de l'anorexie, des dysfonctionnements sexuels, des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, et du cancer.

20 22. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, en tant que médicament, en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 95/00975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D295/20 C07D317/66 C07D295/18 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 097 790 (DELALANDE SA) 10 November 1982 *Document*	1-22
A	FR,A,2 699 918 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 1 July 1994 *Document*	1-22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 23, 3 June 1968, Columbus, Ohio, US; abstract no. 105151g, page 10153 ;column G ; see abstract & FARMACIA, vol.15, no.11, 1967, BUCHAREST page 661-668 MARGAREA POPESCU	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 1995

Date of mailing of the international search report

14. 11. 95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No
PCT/FR 95/00975

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 17, 23 April 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 132586p, page 21 ;column G ; see abstract & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., vol.13, no.5, 1978 page 486 PESTELLINI, VITTORIO ET AL ---	1-22
A	EP,A,0 533 268 (GLAXO GROUP LIMITED) 24 March 1993 cited in the application *Page 1-2* *Page 33-39: claims ---	1-22
A	EP,A,0 533 267 (GLAXO GROUP LIMITED) 24 March 1993 cited in the application *Page 1-2* *Page 31-35: claims ---	1-22
A	EP,A,0 533 266 (GLAXO GROUP LIMITED) 24 March 1993 cited in the application *Page 1-2* *Page 36-42: claims -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00975

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-2097790	10-11-82	FR-A- 2504532	29-10-82
		FR-A- 2524884	14-10-83
		AU-B- 552345	29-05-86
		AU-B- 8298182	28-10-82
		BE-A- 892950	25-10-82
		CA-A- 1186308	30-04-85
		CH-A- 653021	13-12-85
		DE-A- 3215269	05-01-83
		JP-A- 58023664	12-02-83
		LU-A- 84099	13-09-82
		NL-A- 8201708	16-11-82
		SE-B- 449612	11-05-87
		SE-A- 8202363	25-10-82
		US-A- 4459296	10-07-84
FR-A-2699918	01-07-94	EP-A- 0677042	18-10-95
		WO-A- 9415916	21-07-94
EP-A-0533268	24-03-93	AP-A- 303	28-01-94
		AU-B- 656021	19-01-95
		AU-A- 2453092	25-03-93
		CA-A- 2078505	19-03-93
		HU-A- 65608	28-07-94
		JP-A- 6116251	26-04-94
		NZ-A- 244373	28-03-95
		US-A- 5340810	23-08-94
		ZA-A- 9207108	08-09-93
		CN-A- 1076195	15-09-93
EP-A-0533267	24-03-93	AU-A- 2452892	25-03-93
		AU-A- 2568792	27-04-93
		CA-A- 2078507	19-03-93
		CN-A- 1073430	23-06-93
		CZ-A- 9400611	16-11-94
		WO-A- 9306084	01-04-93
		FI-A- 941261	17-03-94
		JP-A- 6107637	19-04-94
		NO-A- 940974	17-03-94
		US-A- 5358948	25-10-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCI/FR 95/00975

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0533266	24-03-93	AU-A- 2452992	25-03-93
		CA-A- 2078506	19-03-93
		HU-A- 66319	28-11-94
		JP-A- 6107649	19-04-94
		US-A- 5356893	18-10-94
		ZA-A- 9207107	08-09-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 95/00975

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D295/20 C07D317/66 C07D295/18 A61K31/495

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GB,A,2 097 790 (DELALANDE SA) 10 Novembre 1982 *Document*	1-22
A	FR,A,2 699 918 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 1 Juillet 1994 *Document*	1-22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 23, 3 Juin 1968, Columbus, Ohio, US; abstract no. 105151g, page 10153 ;colonne G ; voir abrégé & FARMACIA, vol.15, no.11, 1967, BUCHAREST page 661-668 MARGAREA POPESCU	1

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

4. 11. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luyten, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No
PCT/FR 95/00975

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 17, 23 Avril 1979, Columbus, Ohio, US; abrégé no. 132586p, page 21 ;colonne G ; voir abrégé & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., vol.13, no.5, 1978 page 486 PESTELLINI, VITTORIO ET AL ---	1-22
A	EP,A,0 533 268 (GLAXO GROUP LIMITED) 24 Mars 1993 cité dans la demande *Page 1-2* *Page 33-39: revendications* ---	1-22
A	EP,A,0 533 267 (GLAXO GROUP LIMITED) 24 Mars 1993 cité dans la demande *Page 1-2* *Page 31-35: revendications* ---	1-22
A	EP,A,0 533 266 (GLAXO GROUP LIMITED) 24 Mars 1993 cité dans la demande *Page 1-2* *Page 36-42: revendications* -----	1-22

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(renseignements relatifs aux membres de familles de brevets)

Der c Internationale No

PCT/FR 95/00975

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A-2097790	10-11-82	FR-A- 2504532	29-10-82
		FR-A- 2524884	14-10-83
		AU-B- 552345	29-05-86
		AU-B- 8298182	28-10-82
		BE-A- 892950	25-10-82
		CA-A- 1186308	30-04-85
		CH-A- 653021	13-12-85
		DE-A- 3215269	05-01-83
		JP-A- 58023664	12-02-83
		LU-A- 84099	13-09-82
		NL-A- 8201708	16-11-82
		SE-B- 449612	11-05-87
		SE-A- 8202363	25-10-82
		US-A- 4459296	10-07-84
FR-A-2699918	01-07-94	EP-A- 0677042	18-10-95
		WO-A- 9415916	21-07-94
EP-A-0533268	24-03-93	AP-A- 303	28-01-94
		AU-B- 656021	19-01-95
		AU-A- 2453092	25-03-93
		CA-A- 2078505	19-03-93
		HU-A- 65608	28-07-94
		JP-A- 6116251	26-04-94
		NZ-A- 244373	28-03-95
		US-A- 5340810	23-08-94
		ZA-A- 9207108	08-09-93
		CN-A- 1076195	15-09-93
EP-A-0533267	24-03-93	AU-A- 2452892	25-03-93
		AU-A- 2568792	27-04-93
		CA-A- 2078507	19-03-93
		CN-A- 1073430	23-06-93
		CZ-A- 9400611	16-11-94
		WO-A- 9306084	01-04-93
		FI-A- 941261	17-03-94
		JP-A- 6107637	19-04-94
		NO-A- 940974	17-03-94
		US-A- 5358948	25-10-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Devisé internationale No
PCT/FR 95/00975

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0533266	24-03-93	AU-A- 2452992	25-03-93
		CA-A- 2078506	19-03-93
		HU-A- 66319	28-11-94
		JP-A- 6107649	19-04-94
		US-A- 5356893	18-10-94
		ZA-A- 9207107	08-09-93
